

**ФГБНУ**  
**«Научно-исследовательский институт психического здоровья»**

# **Применение нейрометаболических протекторов в терапии коморбидных форм алкоголизма**

**Пособие для врачей**

В данном пособии представлен способ лечения больных алкоголизмом, заключающийся в назначении препаратов нейрометаболического действия, оптимизирующих внутриклеточное энергообразование, в частности, препаратов цитофлавин, реамберин и ремаксол (разработчик и производитель препаратов – ООО Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург), направленных на преодоление дисметаболических процессов, при коморбидных формах алкогольной зависимости, способствуя тем самым эффективности лечения, формированию и стабилизации ремиссии.

Пособие предназначено для врачей-психиатров, психиатров-наркологов и может быть использовано в учреждениях здравоохранения для оказания специализированной медицинской помощи больным с наркологическими расстройствами.

### **Авторы:**

Н. А. Бохан, А. И. Мандель, С. А. Иванова, А. Ф. Аболонин,  
И. Э. Анкудинова

### **Рецензент:**

А. М. Селедцов, д. м. н., проф., заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ.

Одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБНУ НИИ психического здоровья СО РАМН (пр. № 72/1 от 20.10.14).

Рекомендовано к печати Решением Ученого совета ФГБНУ НИИ психического здоровья СО РАМН (пр. № 8 от 24.10.14).

# Содержание

<b>1. Введение .....</b>	<b>4</b>
1.1. Этапы реабилитационного цикла при наркологических расстройствах .....	5
1.2. Детоксикационный комплекс контролируемой абстиненции при алкогольной зависимости .....	6
1.3. Коморбидность алкоголизма и неврологических расстройств .....	7
1.4. Коморбидность алкоголизма и соматических расстройств .....	9
1.5. Терапия коморбидных форм алкогольной зависимости .....	13
<b>2. Показания и противопоказания к применению метода.....</b>	<b>14</b>
2.1. Показания к применению нейрометаболических протекторов: цитофлавина, ремаксола и реамберина .....	14
2.2. Противопоказания.....	14
<b>3. Возможные осложнения при использовании метода и пути их профилактики.....</b>	<b>14</b>
<b>4. Эффективность использования метода.....</b>	<b>14</b>
4.1. Терапевтическая эффективность препарата цитофлавин в комплексной реабилитации больных алкоголизмом .....	14
4.2. Терапевтическая эффективность препарата реамберин в комплексной реабилитации больных алкоголизмом .....	26
4.3. Терапевтическая эффективность препарата ремаксол в комплексной реабилитации больных алкоголизмом .....	34
<b>Список литературы .....</b>	<b>41</b>

## 1. Введение

Распространенность алкоголизма в Российской Федерации остается высокой. По данным федерального статистического наблюдения, в 2012 году медицинскими организациями, оказывающими наркологическую помощь, зарегистрировано 2 920 007 больных наркологическими расстройствами, или 2,0% от общей численности населения, в ряде регионов этот показатель стабилизировался на уровне 3-5% от общей численности населения (Кошкина Е.А., Киржанова В. В., Сидорюк О. В. и др., 2013).

Как и в предыдущие годы, 80,8% от общего числа зарегистрированных наркологических больных – это больные алкоголизмом, составляющие 1 923 тысячи человек или 1344,1 на 100 тыс. населения (Концепция модернизации наркологической службы Российской Федерации до 2016 года; приказ МЗ РФ от 05.06.2014 № 263). Среди обратившихся за наркологической помощью больных подавляющее большинство находятся в трудоспособном возрасте – 89%, около 20% зарегистрированных больных – женщины.

При этом растет число пациентов, у которых алкоголизм протекает злокачественно и сочетается с множественными коморбидными соматическими и неврологическими заболеваниями. Лечение коморбидных форм алкогольной зависимости характеризуется определенным концептуальным дуализмом, связанным, с одной стороны, с необходимостью применения комплекса психотропных и сенсibiliзирующих средств для воздействия на структуру психопатологических расстройств, с другой стороны – их активное применение ограничено полиорганным поражением и развитием побочных эффектов (Бохан Н.А., Семке В.Я., 2009; Альтшулер В.Б., Кравченко С.Л., 2010).

Проблема коморбидности в наркологии в последнее время является одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины (Благов Л.Н., Кургак Д.И., 2006). На современном этапе возрастает важность преодоления социально значимых проблем злоупотребления психоактивными веществами и связанных с этим государственных усилий (Дмитриева Т.Б., Клименко Т.В., 2008). Прошло почти 40 лет с тех пор, когда А. R. Feinstein (1970) ввел понятие «коморбидность» в своей ставшей классической статье «The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic illness», однако эта тема все чаще рассматривается в современной научной литературе. Особую актуальность в наркологии приобрел соматоневрологический аспект коморбидности при алкоголизме.

## 1.1. Этапы реабилитационного цикла при наркологических расстройствах

Структура медицинской реабилитации больных наркологическими расстройствами основана на принципе максимальной индивидуализации лечения и поэтапности восстановительного цикла соответственно динамике патологического аддиктивного процесса – купирование синдрома отмены, вызванного прекращением приема ПАВ; терапия последствий интоксикации в постабстинентном периоде, лекарственное воздействие на мотивационно-эмоциональные сдвиги, лежащие в основе стремления к повторному приему ПАВ, и рецидивы заболевания на этапе формирования ремиссии.

Первый этап реабилитационного цикла в условиях стационара начинается с диагностического обследования пациентов и включает в себя клиническое и параклиническое инструментальное обследование; консультации терапевта, невропатолога, окулиста, специалиста по функциональной диагностике, физиотерапевта. Это позволяет получить полное представление о состоянии психической и соматоневрологической сферы пациента.

Реабилитационная тактика на **I этапе** предполагает три основные мишени терапевтического воздействия:

- первая – на последствия токсических эффектов психоактивного вещества со стороны сердечнососудистой системы, печени, центральной и периферической нервной системы;
- вторая – проявления зависимости от алкоголя или наркотика в острый период синдрома отмены (обсессивное и компульсивное влечение к психоактивному веществу, комплекс соматовегетативных и психопатологических расстройств);
- третья – проявления патологического влечения к алкоголю или наркотику в постабстинентном состоянии (комплекс аффективно-волевых расстройств с дисфорией, депрессией, тревогой, апатией, анэргией).

Критерием оценки эффективности этого этапа служит скорость завершения процесса и уменьшение степени тяжести симптомов абстиненции и дистресса синдрома отмены. Продолжительность этого этапа 7-14 дней.

«Порогом» перехода к следующему, **II этапу** реабилитации служат критерии редукции синдрома отмены (исчезновение вегетосоматической, алгической симптоматики, субъективно удовлетворительное самочувствие) при сохранении психопатологических и диссомнических расстройств, свойственных постабстинентному периоду. На этом этапе подключаются немедикаментозные методы терапии – это физиотерапевтический комплекс, включающий микроволновую терапию, электросон, массаж, физические упражнения, а также методы экстракорпорального воздействия (плазмаферез, УФО крови). Медикаментозная терапия на этом этапе представлена церебро-, ангио- и гепатопротекторными средствами, нейролептиками – корректорами поведения и тимолептическими

препаратами – серотонинэргическими антидепрессантами (сертралинами и тианептинами) и антиконвульсантами (карбамазепинами) для снижения патологического влечения к психоактивному веществу. Целью данного реабилитационного этапа является активация эмоционально-волевых процессов, формирование мотивации для дальнейшей реабилитации посредством выбора оптимальной психотерапевтической тактики. Для достижения этой цели проводится завершающий психодиагностический комплекс обследования пациента – изучение личностных характеристик с помощью стандартизованного набора психодиагностических тестов. В плановом порядке осуществляется повторное соматическое и неврологическое обследование, анализируются в динамике данные лабораторных, клинических и параклинических обследований.

Психотерапевтический комплекс включает в себя различные методы психотерапевтического воздействия: индивидуальные, групповые дискуссионные методы, когнитивно-поведенческие методы, телесно-ориентированные, физические упражнения на тренажерах с элементами бодибилдинга. Продолжительность данного этапа – 50-60 дней. По завершении его пациенты с закрытого стационарного режима переводятся на амбулаторный режим.

В амбулаторном режиме осуществляется **III этап** реабилитационного цикла. Этот долгосрочный завершающий курс реабилитации предполагает консультативную помощь, поддерживающую фармако- и психотерапию, семейную психотерапию, участие в группах само- и взаимопомощи – АА, НА.

## **1.2. Детоксикационный комплекс контролируемой абстиненции при алкогольной зависимости**

Лечение наркологических расстройств лишено четкой патогенетической ориентации, во многом эклективно и симптоматично. Западная система помощи наркологическим пациентам активно использует психологические и социально-психологические методы воздействия. Общепризнанными являются несколько схем лечения, различающиеся по идеологическим принципам, положенным в их основу: длительная терапия зависимости (от 6 до 24 месяцев) с полным воздержанием от употребления психоактивных средств на основе психотерапевтических методов и программы «12 шагов»; комплексные программы лечения зависимости для больных с сопутствующими психическими заболеваниями и соматическими расстройствами; воздержание от употребления алкоголя и наркотиков, но с использованием блокирующих лекарственных средств.

Принятые у нас полипрагматичные реабилитационные программы можно сопоставить только с «комплексной программой лечения наркологических больных с сопутствующими психическими заболеваниями и соматическими расстройствами». Если на Западе такая программа разработана для части больных с «аффективной патологией и болевым синдромом», то в наших условиях, при которых течение алкоголизма и опийной наркомании тотально осложняется тяжелой коморбидной патологией, комплексный реабилитационный подход необходим для всех больных.

Синдром патологического влечения – стержневой синдром наркологических заболеваний. Дифференцированная психофармакотерапия представлена на всех этапах реабилитации с предпочтением седативных препаратов и гипнотиков на первом этапе, антидепрессантов и корректоров поведения – на втором, актопротекторов, ноотропов и блокаторов опиатных рецепторов – на третьем этапе.

Можно наметить следующие общие направления использования фармакологических средств в терапии алкоголизма:

- во-первых, лечение острой интоксикации;
- во-вторых, купирование синдрома отмены, вызванного прекращением приема алкоголя;
- в-третьих, купирование проявлений патологического влечения к алкоголю в постабстинентном состоянии (комплекс аффективно-волевых расстройств с депрессией, тревогой, дисфорией, апатией, анэргией);
- в-четвертых, лекарственное воздействие на мотивационно-эмоциональные сдвиги, лежащие в основе патологического влечения, стремления к повторному приему наркотиков и рецидиву заболевания.

Методы дезинтоксикации направлены на достижение безопасной и гуманной отмены наркотического средства, обеспечивают контролируемую абстиненцию, сводя степень тяжести симптомов и дистресс состояния отмены к минимуму. Дезинтоксикация может представлять собой форму паллиативной помощи и предшествовать специфическим методам лечения зависимости.

### **1.3. Коморбидность алкоголизма и неврологических расстройств**

В современных условиях, при которых течение алкогольной зависимости тотально осложнено коморбидной патологией, тяжесть клинического статуса больного в абстинентный и постабстинентный период включает широкий спектр ассоциированных синдромов, прогрессивность и клиническая структура которых определяются локализацией и выраженностью соматической и неврологической патологии.

На ранних стадиях заболевания преобладают функциональные изменения, позволяющие достаточно быстрое восстановление нарушенных функций благодаря прекращению употребления алкоголя и лечению, а для более поздних стадий характерны структурные изменения в головном мозге, связанные не только с алкогольной интоксикацией, но и с преморбидными и коморбидными расстройствами неалкогольного генеза. Это подтверждается научными исследованиями, которые выявили нейропсихологические нарушения в виде диффузной мозговой дефицитарности, специфичной для хронической алкогольной интоксикации и алкогольной энцефалопатии, наряду с нарушения-

ми, отражающими локальный характер мозговых повреждений (лобных, теменных, височных структур), связанными, скорее всего, с патологическими факторами неалкогольной природы (Тархан А. У., 2009).

Хроническая алкогольная энцефалопатия в соответствии с МКБ- 10 включает церебральные расстройства, основанные на структурных изменениях головного мозга, както: корсаковский амнестический синдром, алкогольная дегенерация мозжечка, болезнь Маркьяфавы- Биньями и т.д. Но в клинической реальности мы имеем дело с менее выраженными проявлениями воздействия хронической алкогольной интоксикации на центральную и периферическую нервную систему, не осложненными психотическими формами. Хроническая алкогольная энцефалопатия в нашем понимании — это фон, на котором могут развиваться более тяжелые психоневрологические расстройства.

Клинико-неврологическое исследование выявляет широкий спектр проявлений и осложнений, связанных с хронической алкогольной интоксикацией (от привычной вегетативной дисфункции до «неврологического дефицита»), которые выражаются достаточно типичными синдромами: вегетативной дистонией, алкогольной полинейропатией, мозжечково-вестибулярными расстройствами, компрессионно-ишемической мононейропатией, хронической алкогольной миопатией, дисциркуляторной энцефалопатией сосудистого либо травматического генеза, вестибуло-вегетативно-сосудистым синдромом, амплифицированным вертебробазиллярной дисциркуляцией, психоорганическим синдромом в рамках токсико-травматической энцефалопатии.

В развитии неврологических нарушений нельзя не отметить роль алкогольного поражения печени. Тяжесть церебрального синдрома зависит от формы и тяжести поражения печени и может колебаться от неврастенической утомляемости и раздражительности до тяжелого прогрессирующего поражения мозга.

У данной категории больных наблюдается высокий уровень и большая продолжительность идеаторных, аффективных, диссомнических и поведенческих расстройств в структуре алкогольного абстинентного синдрома (Бохан Н. А., Мандель А. И., Трескова И. А., 2007). Тяжесть клинических проявлений абстинентного состояния в существенной степени определяется широким спектром коморбидных цереброваскулярных синдромов, выраженностью гемодинамических нарушений и в значительной степени ограничивает арсенал психотропных средств для активного лечения зависимости.

Известно, что неврологические осложнения связаны как с прямым токсическим действием алкоголя, так и с его опосредованным действием через поражения печени и гастроинтестинальную систему в целом (Шилов В. В., Васильев С. А., Шикалова И. А., 2010; Бохан Н. А., Мандель А. И., Анкудинова И. Э., 2011).

## 1.4. Коморбидность алкоголизма и соматических расстройств

Соматическая патология у больных алкоголизмом диагностируется в каждом третьем случае, причем частота зависит от стадии алкоголизма и длительности злоупотребления алкоголем. Изучением частоты, структуры, особенностей развития и течения заболеваний внутренних органов и продолжительности временной утраты трудоспособности у больных алкоголизмом занимались как отечественные, так и зарубежные исследователи (Немцов В. И., Куприянов К. Л., 1994; Культербаев А. Т., Моисеева В. А., Гусев Р. К., 1994; Pigatto A., Broggian P., 1994).

Если учитывать тот объективный факт, что первой висцеральной системой, которая подвергается токсическому воздействию этанола, является желудочно-кишечный тракт, начиная со слизистой полости рта, то становится очевидной необходимость оценки функционального состояния данной системы в динамике («до и после») у больных алкоголизмом. В работах ряда авторов этот аспект проблемы находит отражение в рамках последствий алкогольной интоксикации. Выявлено, что все структуры ЖКТ вовлечены в патологический деструктивный процесс. Доказательством этого утверждения является констатация у больных алкоголизмом таких заболеваний, как гастриты, язвенная болезнь желудка, гепатиты, панкреатиты, энтероколиты, алкогольные циррозы печени. Частота таких проявлений значительна и находится в пределах от 25 до 50% среди больных алкоголизмом. И. В. Стрельчук (1966) указывает, что алкогольные гастриты отмечаются у 95% больных алкоголизмом. Такая представленность поражений ЖКТ объясняется тем, что «утилизация» принятого внутрь алкоголя также происходит преимущественно в его функциональных структурах. Так, в печени происходит дезактивация до 80-85% этанола или его ингредиентов, принятых перорально, и сравнительно небольшая часть (до 10-15%) — в других органах и системах (селезенка, поджелудочная железа, почки, мышцы сердца). Установлено, что чем больше функциональная состоятельность ЖКТ и его структур, тем в более короткие сроки происходит процесс дезактивации принятого внутрь алкоголя.

Болгарские исследователи I. Danev, B. Manevska (1991) в результате гистохимических обследований блоков слизистой оболочки желудка у 95 мужчин и 3 женщин (средний возраст 45,6 года), злоупотреблявших алкоголем (120-150 мл этанола в сутки), не выявили различий в частоте и выраженности поражений слизистой оболочки желудка между этой группой больных и лицами, не злоупотреблявшими алкоголем. По мнению авторов, существенно то, что у обследованных больных не отмечено поражения печени, которое бы индуцировало портальную гипертензию. Высказано мнение, что злоупотребление алкоголем не является фактором риска для возникновения гастрита.

Обследовано 136 больных алкоголизмом мужчин, которые были разделены на три группы в зависимости от клинических проявлений диспепсии и морфофункционального состояния желудка. Первую группу составили лица с

усиленной биоэлектрической активностью желудка и преобладанием парасимпатического тонуса. В этой группе длительность злоупотребления спиртными напитками не превышала 5 лет, а возраст – 30 лет. Гистологически определялись дистрофические изменения, касающиеся преимущественно поверхностного эпителия. Во вторую группу вошли больные, у которых секреторная, моторная функции желудка и состояние вегетативного тонуса существенно не отличались от таковых у здоровых лиц. Длительность злоупотребления спиртными напитками у них колебалась от 6 до 15 лет, а возраст – от 30 до 40 лет. Для больных этой группы характерно нарастание в слизистой оболочке дистрофических процессов не только в поверхностном, но и в ямочном эпителии; микроциркуляторные нарушения у них были выражены резко и распространялись на более глубоко расположенные сосуды. В третью группу включены больные, у которых определялось значительное снижение секреторной и моторной функций желудка, преобладал симпатический тонус. При этом отмечались анорексия, почти постоянная тошнота и частая, порой неоднократная утренняя рвота. Длительность злоупотребления спиртными напитками у них превышала 15 лет, а возраст – 40 лет. Гистологически у них наблюдали картину тяжелого атрофического гастрита и выраженные микроциркуляторные нарушения, особенно сосудистые и внутрисосудистые, во всех слоях слизистой оболочки желудка. Для всех групп обследованных типична абсолютная гипергистаминемия. Во всех случаях алкогольного гастрита наряду с воспалительными и дистрофическими изменениями характерными были раннее и доминирующее поражение главных клеток слизистой оболочки желудка, а также уменьшение или полное отсутствие митозов в камбиальной зоне желез, свидетельствующее о значительном снижении регенераторных процессов (Кочечуров В.Н., Матяш Б.Л., Соловьев В.А., 1995).

Поражение желудочно-кишечного тракта при алкоголизме имеет многообразный системный характер. При этом длительность алкоголизации имеет прямую корреляционную связь с характером поражения всех органов ЖКТ. Последовательность вовлечения их в патологический процесс во многом определяется функциональной и анатомической взаимосвязью органов. При минимальной длительности алкогольной болезни преобладают умеренные, начальные, легкие и даже преходящие обратимые изменения. При длительности злоупотребления алкоголем более 20 лет у 100% больных обнаружена патология желудочно-кишечного тракта. О связи злоупотребления алкоголем с поражением печени известно давно, однако до настоящего времени механизм ее реализации остается неясным. Основными факторами риска алкогольного поражения печени считают пол, генетическую предрасположенность, питание, гепатиты В и С (Suzuki H., 1994; Sherlock S.,

В последние годы говорят о состоянии нарушения межклеточных контактов гепатоцитов при алкогольном поражении печени, которые приводят к разобщению клеток и образованию межклеточных пространств, в которых откладывается холестерин (Логинов А. С., Ульянов В. В., 1994).

Больные с алкогольным поражением печени зачастую обращаются за лечением по поводу алкогольной болезни только после развития печеночной

недостаточности. Для исключения поражения печени вирусной и другой этиологии, а также контроля воздержания от алкоголя ряд авторов высказывает мнение о необходимости разработки комплекса надежных лабораторных тестов (Rosman A. S., Lieber C. S., 1994). Обсуждается долгосрочная перспектива для больных с алкогольным поражением печени, которая в большей степени определяется воздержанием от алкоголя. Жировая дистрофия печени у большинства больных полностью обратима после отказа от спиртного. Краткосрочный прогноз у больных с алкогольным гепатитом зависит от тяжести поражения печени. Долгосрочный прогноз у больных алкогольным гепатитом зависит от тяжести начального поражения. Так, при легком течении выживают 90%, при умеренном – 70%, при тяжелом – 40%. Больные с легкой формой алкогольного гепатита доживают до 50 лет в 70% случаев, с тяжелой формой – в 50%. Степень выживания ниже у больных, у которых впоследствии развился цирроз печени. Десятилетнее выживание больных с циррозом печени при компенсированном течении заболевания составляет 30%, 10% – с асцитом и 0% – с выраженным кровотечением и энцефалопатией.

По данным P. Cales (1995), в 1990 г. во Франции число умерших от цирроза печени составляло 22 542 человека, число больных – 225 000 человек, или 0,4% всего населения. Таким образом, циррозом печени страдает 1 на 250 человек населения. Частота алкогольного цирроза печени в разных странах составляет 2-3%. Причиной цирроза печени у 30% мужчин и 80% женщин отмечали избыточное потребление алкоголя. Алкоголь считают основным фактором риска цирроза печени. К другим факторам следует отнести вирусный гепатит (особенно гепатит С), функциональную недостаточность печени, кровотечения в ЖКТ, злокачественные опухоли, инфекции, болезни сердечно-сосудистой системы (Cales P., 1995).

Исследования эпидемиологии заболеваемости и смертности от цирроза печени в Исландии проводились с выделением алкогольного и неалкогольного цирроза. Смертность от цирроза составила 1,5 на 100 000 в год, из них 24% – от алкогольного цирроза. Заболеваемость составляет 3,2 на 100 000 в год, от алкогольного цирроза – 44%. Несмотря на увеличение вдвое потребления алкоголя за период наблюдения, заболеваемость алкогольным циррозом снизилась, что авторы расценили как следствие более активной терапии алкоголизма. Низкая частота неалкогольного цирроза расценена как малая распространенность вирусных гепатитов В и С.

Все чаще в литературе в последние годы встречается информация о роли вирусной инфекции в алкогольной болезни печени. Приведены диагностические признаки и морфологические проявления алкогольной болезни печени, рассмотрена роль вирусной инфекции в ее прогрессировании. Греческие специалисты исследовали наличие маркеров вирусного гепатита В и вирусного гепатита С среди больных алкоголизмом с заболеванием печени (первая группа) и без такового (вторая группа) – 83 и 68 человек соответственно. Контрольные группы составляли 70 госпитализированных больных без алкоголизма, 60 больных наркоманией и 1342 здоровых донора крови. Выявили повышенную распространенность маркеров вирусного гепатита В среди больных алкоголизмом в

обеих группах (первой и второй) по сравнению со здоровыми донорами и госпитализированными больными без алкоголизма. В противоположность больным наркоманией, у 90% которых определялись антитела вирусного гепатита С, не обнаружили различий в частоте серопозитивности вирусного гепатита С у больных алкоголизмом, госпитализированных больных и здоровых лиц. Авторы делают вывод, что больные алкоголизмом в данном районе северо-западной Греции представляют собой группу риска приобретения инфекции вирусного гепатита В вне зависимости от наличия у них заболевания печени или его отсутствия (Dalekos G. N., Zervou E., Merkouropoulos M. N., Tsianos E. V., 1996).

Заболевания поджелудочной железы при алкогольной болезни до настоящего времени остаются одной из существенных проблем, так как данная патология встречается приблизительно у 25% больных алкоголизмом. При этом наиболее распространенной формой является острый панкреатит, к патогенетическим механизмам которого относят повышение тонуса сфинктера Одди, прямое токсическое действие алкоголя и продуктов его метаболизма на поджелудочную железу (Сидоров П. И., Рудаков А. А., 1997). В отличие от советских авторов, германские исследователи M. Rubzi, P. Layer (1997) ставят под сомнение развитие острого панкреатита при алкоголизме и считают хронический панкреатит более специфическим при алкогольной болезни. При этом они обосновывают свои выводы тем, что до настоящего времени не выяснены внутриклеточные механизмы патогенеза острого панкреатита. Предполагают, что причиной повреждений при панкреатите является внутриклеточная активация трипсиногена.

Несмотря на то что более чем у 90% больных с клинической картиной острого, вызванного алкоголем панкреатита имеются признаки хронического панкреатита, некоторые авторы описывают развитие острого панкреатита после тяжелого алкогольного эксцесса без предварительной хронической алкогольной интоксикации. В этой связи С. Konck et al. (1997) задаются вопросом – возможен ли острый алкогольный панкреатит без предшествующего хронического? Для окончательного ответа на этот вопрос необходимо выяснение патогенеза острого панкреатита и хронического панкреатита, так как на аутопсии в таких случаях морфологических признаков хронического панкреатита не выявлено.

В литературе встречаются сообщения о бессимптомном поражении печени при хроническом алкогольном панкреатите, диагностированном клинически и лабораторно. По данным разных авторов, патологические изменения в печени при этом (перивеккулярный фиброз, гепатит, цирроз) обнаружены в 50-75%. Анализ характера начала заболевания при диагностике хронического панкреатита у больных алкоголизмом по сведениям, приводимым испанскими авторами, распределяется следующим образом: из 113 больных с диагностированным хроническим алкогольным панкреатитом у 40 (35,4%) больных начало симптоматики характеризуется болью, в 40,7% случаев отмечены эпизоды острого панкреатита, в 6,2% наблюдений основанием для диагноза послужила картина хронической диареи, в 4,4% – развитие диабета, в 13,3% – другие различные проявления (De las Heras G., Bernal Gler A. C., 1994).

## 1.5. Терапия коморбидных форм алкогольной зависимости

Распределение приоритетов при лечении коморбидных форм алкогольной зависимости характеризуется интротерапевтическим противоречием, связанным, с одной стороны, с необходимостью применения комплекса психотропных средств для воздействия на мультикомпонентную структуру психопатологических расстройств, с другой стороны – их активное применение ограничено наличием полиорганного метаболического дефекта с развитием side-эффектов психофармакотерапии на фоне коморбидной патологии.

Одним из перспективных направлений преодоления полипрагмазии, неизбежной при лечении ассоциированных состояний, и связанных с ней дисметаболических эффектов является использование новых энерготропных модуляторов клеточного метаболизма и нейрометаболических протекторов в терапии алкогольного синдрома отмены и постабстинентного состояния (Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю., 2010; Aleynik S. I., Leo M. A., Aleynik M. K., Lieber C. S., 2000; приказ МЗ РФ от 05.06.2014 № 263 «Об утверждении Концепции модернизации наркологической службы Российской Федерации до 2016 года»).

В связи с этим представляется перспективным использование препаратов, обладающих особыми нейропротекторными свойствами, оказывающих влияние на основные биологические процессы в организме, в частности нейрометаболических протекторов на основе янтарной кислоты и/или ее солей, оптимизирующих внутриклеточное энергообразование, – **цитофлавина, ремаксола и реамберина** (разработчик и производитель препаратов – ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург).

Существенное значение в комплексной терапии больных алкоголизмом имеет коррекция нарушений функционирования гомеостатических систем, связанных как с изменением метаболических и энергетических процессов на молекулярно-биохимическом уровне, так и с нарушением центральной регуляции функций. В этом контексте важное значение придается роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в реализации токсических эффектов хронической алкогольной интоксикации (Tyulina O.V., Boldyrev A.A., Huentelman M. J., Johnson P., Prokorieva V.D., 2001). У больных алкоголизмом при абстинентном синдроме выявлено наличие биохимических изменений, связанных с оксидативным стрессом. Имеют место активация свободнорадикального окисления, снижение антиоксидантных свойств плазмы крови. Этанол выступает в качестве индуктора апоптоза, и при развитии алкогольной зависимости наблюдается усиление гибели иммунокомпетентных клеток (Olney J.W., 2001). Для хронической алкогольной аддикции характерны сдвиг гормонального баланса и длительное повышение уровня глюкокортикоидов, что может быть приравнено к состоянию сильного длительного стресса (Munro C.A., 2005; Стояк В.А., Жернова Е.В., Бохан Н.А., Иванова С.А., 2010).

## **2. Показания и противопоказания к применению метода**

### **2.1. Показания к применению нейрометаболических протекторов: цитофлавина, ремаксола и реамберина**

Абстинентный и постабстинентный синдром при алкогольной зависимости.

### **2.2. Противопоказания**

Индивидуальная непереносимость препаратов.

## **3. Возможные осложнения при использовании метода и пути их профилактики**

Возможно возникновение аллергических реакций при несоблюдении скорости введения на компоненты препаратов (янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида и рибофлавина). Профилактика: сбор аллергологического анамнеза у пациента перед проведением терапии.

## **4. Эффективность использования метода**

### **4.1. Терапевтическая эффективность препарата цитофлавин в комплексной реабилитации больных алкоголизмом**

Препарат **цитофлавин** представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов-витаминов — никотинамид (витамин РР) и рибофлавина мононуклеотид (витамин В2). Цитофлавин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действиями, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты (Суслина З. А., Танащян М. М., Смирнова И. Н. и др., 2002; Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Глушков С. И. и

др., 2004). Цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы (Федин А. И., Румянцева С. А., Пирадов М. А. и др., 2005). Препарат обладает антигипоксическим свойством, улучшает оксигенацию крови, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы (Бульон В. В., Хныченко Л. С., Сапронов Н. С., 2000). Все компоненты цитофлавина являются индукторами основных метаболических путей в клетках, активаторами энергообразующих процессов, способствующих утилизации свободного кислорода, тем самым снижая уровень перекисных процессов.

По данным В. В. Афанасьева (2010), цитофлавин снижает клинические проявления интоксикации этанолом. Механизмы лечебного действия янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида и рибофлавина делают перспективным использование препарата в комплексной терапии абстинентного синдрома.

При оценке эффективности лекарственных препаратов, реабилитационных программ, применяемых в терапии аддикций, изучение параметров основных гомеостатических систем несет важную биологическую информацию и является целесообразным для более полной характеристики лекарственных средств. Изучение влияния исследуемых препаратов на основные биологические системы организма в процессе терапии может обосновать возможность их воздействия на патогенетические механизмы формирования и развития алкогольной зависимости.

**Целью настоящего исследования** было изучение влияния нейрометаболического церебропротектора цитофлавина на биохимические показатели и запрограммированную гибель клеток периферической крови у больных алкоголизмом в процессе терапии абстинентного синдрома.

**Материалы и методы.** Группу обследованных составили 23 больных алкоголизмом в возрасте 25-60 лет, проходящие курс лечения в отделении аддиктивных состояний клиники ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН. Включение пациентов в исследование проводилось с учетом этических норм после тщательной оценки соответствия пунктам критериев включения по протоколу испытания. Включение больных в основную группу и в группу сравнения производилось с помощью таблицы случайных чисел (присвоение включаемому в исследование больному номера из таблицы с последующим включением в ту или иную группу в зависимости от полученного номера). Проводилась стандартизация основной и контрольной групп по полу, возрасту, стадии и длительности заболевания, тяжести актуального состояния.

Критериями включения больных в основную группу и в группу сравнения являлись: пребывание в состоянии алкогольного абстинентного синдрома и добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: возраст старше 60 лет; наличие эндогенных заболеваний, эпилепсии, декомпенсированных форм психопатий; наличие заболеваний, передающихся половым путем; отказ больного от участия в исследовании.

У наблюдаемых пациентов полностью сформировалось первичное патологическое влечение к алкоголю, утрата количественного контроля,

максимальная толерантность к алкоголю (составлявшая на момент обследования от 0,5 до 1,0 л водки в сутки), развернутый абстинентный синдром. Отрицательные социальные последствия характеризовались нарушением семейных отношений, снижением профессиональных навыков. Длительность заболевания у обследуемых пациентов составила от 5 до 25 лет. Алкогольный абстинентный синдром протекал с соматовегетативными, неврологическими и психопатологическими симптомами.

Препарат цитофлавин производства НТФФ «ПОЛИСАН» — комплексный цитопротектор, состоящий из естественных метаболитов организма и витаминов, содержащий янтарную кислоту (10%), инозин (2%) никотинамид (1%), рибофлавина мононуклеотид натрия (0,2%). Цитофлавин назначался в терапии синдрома отмены с 1-х суток обращения в клинику. 13 больных алкоголизмом получали цитофлавин, который вводился 2 раза в сутки внутривенно капельно (медленно) по

мл на 400 мл 0,9% натрия хлорида в течение 5 дней (основная группа). Данная группа пациентов получала цитофлавин в качестве основной терапии, дополнительно назначались только психотропные препараты для коррекции расстройств сна. Группу сравнения составили 10 пациентов, которые получали стандартную медикаментозную терапию, включающую назначение следующих основных групп препаратов: психотропные препараты, ноотропы, вегетостабилизаторы и витамины. Контрольную группу для биологического обследования составили 30 психически и соматически здоровых лиц, соответствующие по полу и возрасту обследуемым группам больных.

Комплексная оценка биологических показателей больных алкоголизмом проводилась в динамике: до назначения лечения на фоне выраженного абстинентного синдрома и через 10 дней после начала терапии.

Оценка клинической симптоматики и выраженности патологического влечения производилась с использованием клинической шкалы, разработанной в отделении аддиктивных состояний ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН. Оценка эффективности проводилась по шкалам редукции симптомов синдрома отмены. Эффективность считалась высокой, если достигалась 70% редукция симптоматики на 5-й день лечения препаратом.

У больных алкоголизмом и в контрольной группе здоровых лиц кровь для биологических исследований брали из локтевой вены, утром, натощак. Биохимический анализ крови включал определение глюкозы, белка, билирубина, печеночных ферментов. Свободнорадикальное окисление оценивали по состоянию перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты или концентрация малонового диальдегида) и активности каталазы в сыворотке крови и эритроцитах (Камышников В. С., 2000). Интегральную оценку антиоксидантных свойств сыворотки крови определяли в тесте индуцированной хемиллюминесценции. Хемиллюминесценцию сыворотки крови оценивали на сцинтилляционном счетчике RackBeta 1211 фирмы LKB (Finland). Уровень эндогенной интоксикации — по спектру среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови.

Состояние эритроцитов оценивали методом спонтанного гемолиза, колориметрически, по концентрации гемоглобина в супернатанте инкубационной среды. Проводили исследование как терапевтического действия цитофлавина, так и непосредственного влияния исследуемого препарата на эритроциты в условиях *in vitro*.

Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови общепринятым методом на градиенте плотности Ficoll-Paque («Pharmacia», Швеция). Оценку содержания клеток с маркером апоптоза проводили непрямым иммунофлюоресцентным методом с использованием моноклональных антител к антигену CD95 (Fas-рецептор) (ОО «Сорбент», Москва). Морфологические изменения нейтрофилов и лимфоцитов, характерные для апоптоза, оценивали методом световой микроскопии в мазках крови. Подсчитывали количество клеток с признаками апоптоза в процентах от доли нейтрофилов или лимфоцитов в общей лейкоцитарной формуле. Для исследования влияния цитофлавина на клетки периферической крови *in vitro* проводили инкубацию клеток с препаратом в течение 4 часов.

Концентрацию кортизола и ДГЭА в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Алкор-Био».

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета STATISTICA, версия 6.0 для Windows. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента для независимых выборок и с использованием непараметрических критериев Краскела - Уоллиса и Вилкоксона.

**Результаты и обсуждение.** Клиническая характеристика алкогольного абстинентного синдрома в основной группе и в группе сравнения включала в себя соматовегетативные, неврологические и психопатологические проявления первичного патологического влечения к алкоголю. В первый день абстиненции ведущие вегетативные проявления в виде тремора кистей наблюдались у всех больных, гипертензия в 50% случаев, гипергидроз в 41%, тахикардии в 58% случаев. Астеническая симптоматика выявлена у 83% обследованных пациентов. Диссомнические нарушения присутствовали в виде нарушения засыпания, поверхностного сна, бессонницы, кошмарных сновидений, при этом превалировало раннее пробуждение (83,3%), затем — трудности засыпания (50,0%). Ведущим аффективным расстройством в исследуемых группах являлась дисфория и депрессивная симптоматика. Группа токсических эффектов представлена тремя основными симптомокомплексами — цереброваскулярными, кардиоваскулярными (кардиалгии, аритмии) и неврологическими расстройствами.

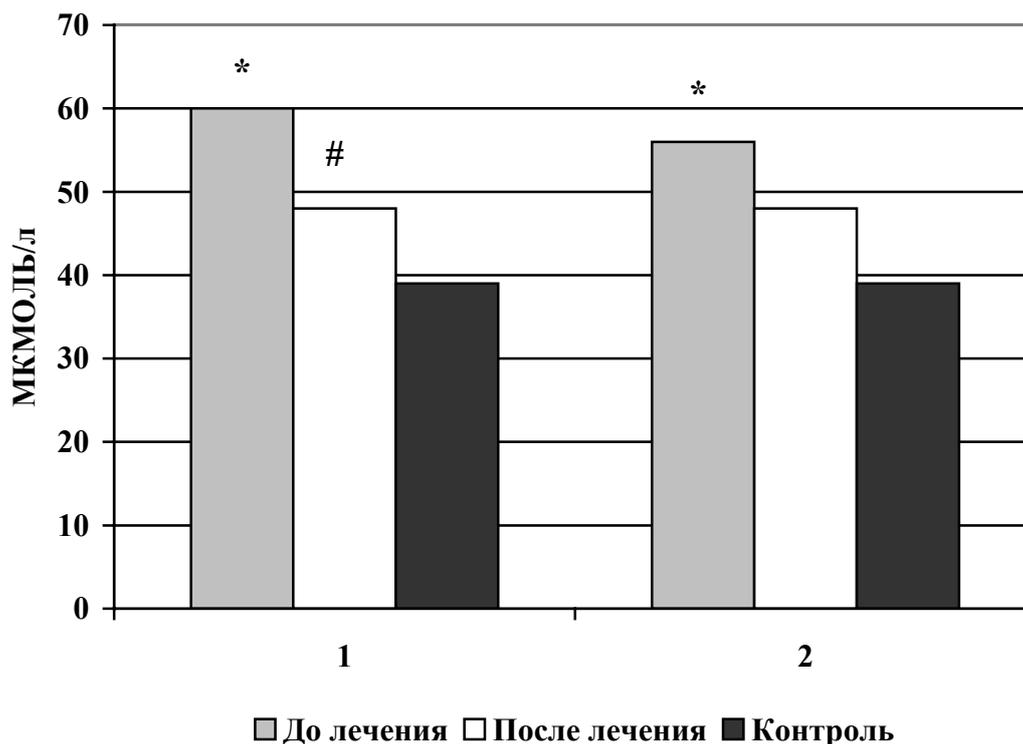
Препарат цитофлавин наиболее эффективно воздействует на соматовегетативные проявления алкогольного абстинентного синдрома, высокоэффективен по сравнению с традиционной медикаментозной терапией в редуцировании цефалгических и астенических расстройств. Так, после полного курса терапии цитофлавином в 100% случаев редуцируются цефалгия, гипергидроз, тошнота, рвота, внутренняя дрожь, нормализуется сон. Динамика аффективных проявлений дисфорического характера и диссомнических расстройств

сопоставима с таковой при традиционной терапии. Неврологическая симптоматика остается в ряде случаев на том же уровне, что и до начала терапии.

Клинически значимые побочные явления за все время наблюдения за пациентами как в основной группе, так и в группе сравнения не наблюдались.

По результатам биохимических анализов у больных алкоголизмом в исследуемых группах выявлено увеличение билирубина и активности трансаминаз, что свидетельствует о поражении функции печени. В группе больных, получавших цитофлавин, после терапии наблюдается достоверное снижение содержания билирубина (общий билирубин — до терапии  $14,90 \pm 1,055$  мкмоль/л, после терапии  $8,12 \pm 0,84$  мкмоль / л,  $p < 0,05$ ; прямой билирубин — до терапии  $5,80 \pm 0,72$  мкмоль/л, после терапии  $2,59 \pm 0,58$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Активность АСТ и АЛТ имела тенденцию к снижению. В группе сравнения на 10-й день после начала терапии достоверных изменений в биохимическом статусе не выявлено.

В эритроцитах больных алкоголизмом в состоянии острого абстинентного синдрома обнаружено увеличение концентрации ТБК- активных продуктов (малонового диальдегида) по сравнению с контрольной группой (рис. 1).



**Рис. 1. Содержание малонового диальдегида в эритроцитах у больных алкоголизмом основной группы (1), группы сравнения (2) и здоровых лиц**

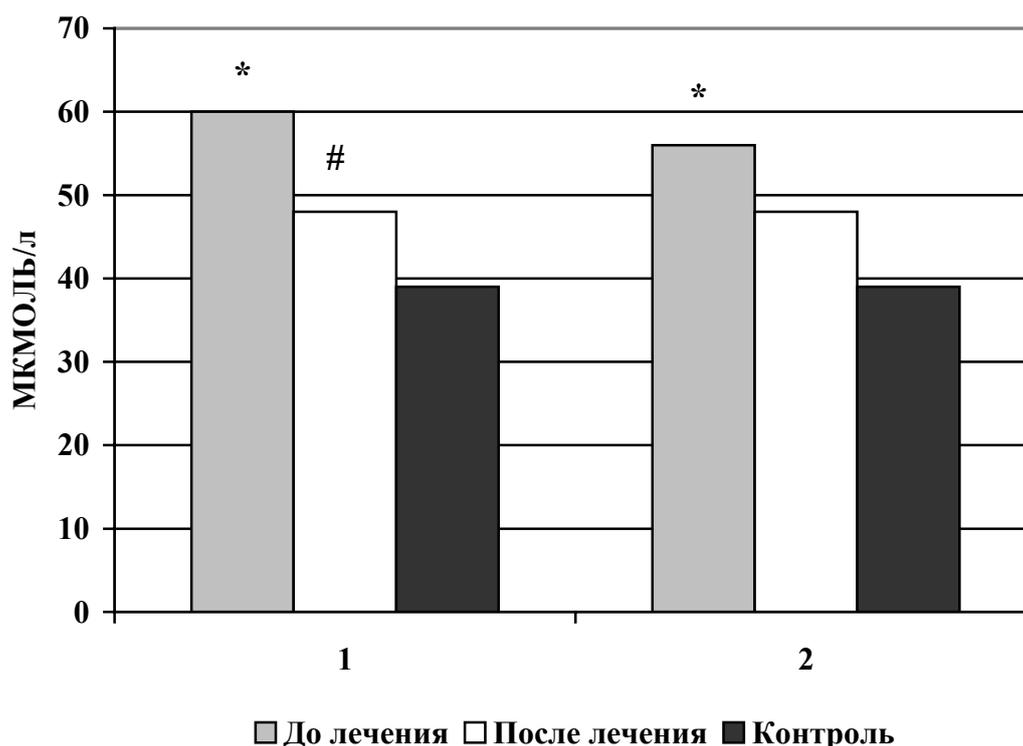
Примечание:

\* – достоверные изменения на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

# – между группами пациентов до и после лечения.

В процессе используемых схем терапии выявлено достоверное снижение ТБК-активных продуктов в эритроцитах пациентов: в группе с применением цитофлавина содержание МДА до терапии составило  $59,50 \pm 3,17$  мкмоль/л, после терапии  $47,26 \pm 2,79$  мкмоль/л (в контроле  $38,71 \pm 1,17$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), в группе сравнения отмечено снижение уровня малонового диальдегида с  $55,59 \pm 12,09$  до  $45,30 \pm 5,62$  мкмоль/л.

Концентрация МДА в сыворотке крови больных алкоголизмом была также выше по сравнению с контрольной группой. Динамика содержания МДА в сыворотке крови пациентов в процессе терапии представлена на рис. 2.



**Рис. 2. Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови у больных алкоголизмом основной группы (1), группы сравнения (2) и здоровых лиц**

Примечание:

\* – достоверные изменения на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

# – между группами пациентов до и после лечения.

При поступлении пациентов в клинику каталазная активность сыворотки крови была повышена:  $93,78 \pm 10,19$  мкат/л в основной группе и  $87,24 \pm 24,64$  мкат/л в группе сравнения, в норме  $56,61 \pm 3,63$  мкат/л ( $p < 0,01$ ). После лечения в группе больных, получающих цитофлавин, активность каталазы в сыворотке крови снизилась до  $61,79 \pm 6,89$  мкат/л ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения до  $56,83 \pm 5,12$  мкат/л ( $p < 0,05$ ), различий с показателями контрольной группы у обеих групп пациентов после лечения не выявлено.

Динамика концентрации малонового диальдегида как показателя перекисного окисления липидов и каталазной активности в исследуемых группах имеет одинаковую направленность и не зависит от применяемых схем терапии. Данные показатели отражают снижение активности свободнорадикального окисления на момент выхода пациентов из состояния абстинентного синдрома.

В качестве критерия оценки степени эндогенной интоксикации проводили определение спектра среднемолекулярных пептидов. При исследовании спектра средних молекул на фоне выраженного абстинентного синдрома отмечено увеличение токсической фракции (выявляемой при длине волны E 254): экстинкция в основной группе составила  $0,376 \pm 0,014$  усл. ед., в группе сравнения  $0,368 \pm 0,022$  усл. ед. (в контрольной группе здоровых лиц  $0,311 \pm 0,008$  усл. ед.,  $p < 0,05$ ). После терапии зафиксирована тенденция к снижению токсической фракции в обеих исследуемых группах и увеличение ароматической фракции (выявляемой при длине волны E 280).

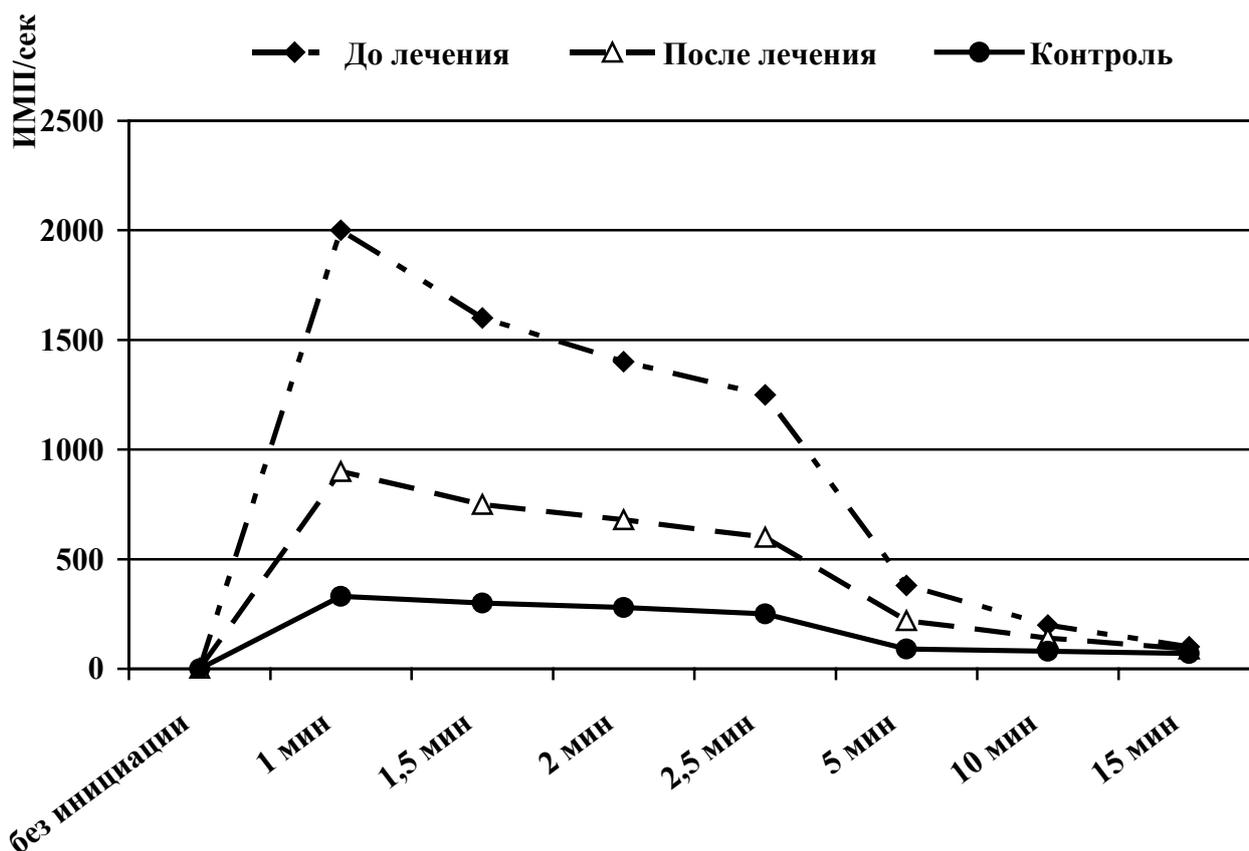
Интегральная оценка состояния антиоксидантных систем сыворотки крови оценивалась в тесте индуцированной хемилюминесценции. Индукция образования активных форм кислорода проводилась добавлением перекиси водорода в сыворотку крови. Интенсивность хемилюминесценции обратно пропорциональна активности антиоксидантных систем. На рис. 3 показаны среднестатистические графики больных алкоголизмом в основной группе до и после терапии цитофлавином и в группе здоровых лиц. Интенсивность люминесценции сыворотки при индукции перекисью значительно выше, что свидетельствует о низких антиоксидантных свойствах сыворотки крови у больных алкоголизмом до начала терапии по сравнению с нормальными значениями здоровых лиц ( $p < 0,01$ ).

После терапии цитофлавином антиоксидантные свойства сыворотки пациентов достоверно улучшились, в группе сравнения наблюдалась лишь тенденция улучшения антиоксидантных свойств сыворотки после проведенной терапии.

Нами был исследован спонтанный гемолиз эритроцитов у пациентов в динамике фармакотерапии и исследовано влияние цитофлавина на этот показатель *in vitro*. В группе больных алкоголизмом процент гемолиза составил  $12,51 \pm 7,34$  (в контрольной группе  $3,34 \pm 0,84\%$ ). После проведения комплексного лечения с использованием цитофлавина наблюдалась отчетливая направленность к нормализации показателя спонтанного гемолиза эритроцитов с соответствующим снижением его до  $5,76 \pm 2,84\%$  (табл. 1).

В группе сравнения, где пациенты получали стандартную фармакотерапию, также наблюдалось статистически значимое снижение показателей гемолиза у пациентов с алкоголизмом ( $10,25 \pm 1,25\%$ ), тогда как до терапии этот показатель составил  $16,15 \pm 3,85\%$ .

Позитивное влияние тестируемого препарата на гемолитическую стабильность эритроцитов наблюдалось в условиях *in vitro*, что проявлялось достоверным снижением процента гемолиза при добавлении в инкубационную среду цитофлавина по сравнению с аналогичными показателями проб без тестируемого препарата (табл. 2).



**Рис. 3. Способность сыворотки крови снижать индуцированную хемилюминесценцию у больных алкоголизмом в динамике терапии цитофлавином и у здоровых лиц**

**Таблица 1. Динамика показателей спонтанного гемолиза эритроцитов (%) у пациентов с алкоголизмом на фоне терапии цитофлавином и в группе сравнения**

Больные алкоголизмом	До терапии	После терапии
Основная группа больных	12,51±7,34	5,76±2,84*
Группа сравнения	16,15±3,85	10,25±1,25*

Примечание: достоверность различия по непараметрическому критерию Вилкоксона –  $p < 0,05$  (по сравнению с показателями до терапии).

**Таблица 2. Влияние цитофлавина на показатели спонтанного гемолиза (%) в условиях *in vitro* в контрольной группе и у пациентов с алкоголизмом**

Группы обследованных	% гемолиза при отсутствии в инкубационной среде цитофлавина	% гемолиза в присутствии в инкубационной среде цитофлавина
Контрольная группа	3,34±0,84	2,09±0,77*
Больные алкоголизмом	12,51±5,34	7,4±4,82*

Примечание:

достоверность различия по непараметрическому критерию Вилкоксона –  $p < 0,05$ .

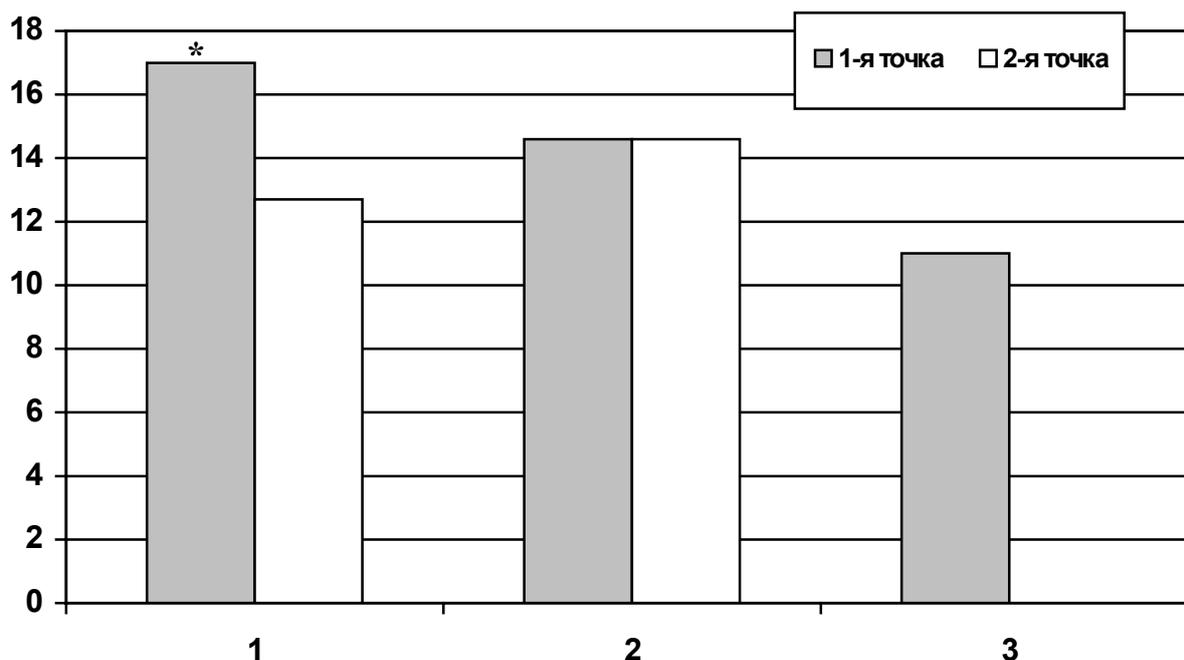
Таким образом, на фоне применения цитофлавина у пациентов с алкоголизмом тенденция к нормализации показателей спонтанного гемолиза выражена ярче, чем в случае проведения стандартной терапии.

Непосредственное влияние цитофлавина на эритроциты (пробы *in vitro*) также проявляется снижением процента гемолиза, подтверждая мембраностабилизирующее действие исследуемого препарата.

На следующем этапе исследования проведена оценка влияния терапии цитофлавином на процессы запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов и нейтрофилов в клинике и в экспериментальных пробах *in vitro*. Оценивалась экспрессия FAS-рецептора как показателя готовности клетки уйти в апоптоз и непосредственная программа реализации клеточной гибели.

Содержание в кровотоке лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы готовности к Fas-зависимому апоптозу, при алкоголизме существенно превышает аналогичный показатель в группе контроля, что отражает процессы активации лимфоцитов (у больных алкоголизмом – 17,42±1,98%, в группе здоровых лиц – 11,67±0,35%,  $p < 0,05$ ). Исследование влияния цитофлавина *in vitro* на экспрессию рецептора CD95 показало, что препарат не оказывает влияния на клетки здоровых доноров, а в группе больных алкоголизмом происходит статистически значимое снижение показателя апоптоза лимфоцитов до значений нормы (9,66±1,74%).

Сравнительный анализ двух групп больных алкоголизмом, принимающих цитофлавин или стандартную медикаментозную терапию, показал, что в первой группе пациентов происходит снижение уровня экспрессии рецептора CD95, а во второй группе проводимая терапия не оказывает влияния на этот показатель (рис. 4).



**Рис 4. Динамика экспрессии рецептора CD95 у больных алкоголизмом в зависимости от проводимой терапии**

1 – пациенты, получающие цитофлавин;

2 – группа сравнения;

3 – контроль.

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

В мазках крови больных обнаружены сегментоядерные нейтрофилы с морфологическими признаками, характерными для клеток, подвергшихся апоптозу. Такие нейтрофилы имели меньший размер, округлую форму, в некоторых случаях в цитоплазме выделялось несколько крупных вакуолей на одном полюсе. Морфологическая картина изменений ядерного вещества выражалась в уменьшении ядра с конденсацией и грануляцией хроматина по периметру его границы. Уровень спонтанного апоптоза нейтрофилов в мазках, приготовленных сразу после взятия крови, у больных алкоголизмом до лечения достоверно отличался от значений, наблюдаемых у здоровых лиц ( $2,32 \pm 1,22$  и  $0,38 \pm 0,16\%$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

В лимфоцитах, которые подвергались апоптозу, происходила деградация ядерного материала, наблюдалась фрагментация хроматина на несколько частей. Число лимфоцитов с фрагментированным ядром также превышало значения, наблюдаемые у здоровых лиц ( $1,63 \pm 0,58$  и  $0,92 \pm 0,20\%$ ), однако полученные результаты не были статистически достоверны.

Инкубация клеток *in vitro* с цитофлавином вызывала снижение содержания апоптозных нейтрофилов, но повышала число лимфоцитов с фрагментированным ядром (табл. 3).

**Таблица 3. Спонтанный и стимулированный апоптоз нейтрофилов и лимфоцитов больных алкоголизмом**

Условия опыта	Доля нейтрофилов с признаками апоптоза, %		Доля лимфоцитов с фрагментированным ядром, %	
	Больные алкоголизмом	Здоровые лица	Больные алкоголизмом	Здоровые лица
Без инкубации	2,32±1,22*	0,38±0,16	1,63±0,80*	0,92±0,20
Инкубация с цитофлавином	1,62±1,05	0,00#±0,00	7,23±4,27#	1,69±0,63

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами;

# –  $p < 0,05$  по сравнению со спонтанным апоптозом.

У больных алкоголизмом после терапии цитофлавином наблюдали тенденцию к снижению содержания в крови лимфоцитов и нейтрофилов с морфологическими признаками апоптоза (табл. 4). В группе больных алкоголизмом, получающих стандартную медикаментозную терапию, также не обнаружено достоверных различий в содержании клеток крови с признаками апоптоза до и после терапии.

**Таблица 4. Динамика апоптоза нейтрофилов и лимфоцитов у пациентов, получающих цитофлавин, и в группе больных со стандартной медикаментозной терапией**

	Основная группа		Группа сравнения	
	Апоптозные нейтрофилы, %	Лимфоциты с фрагментированным ядром, %	Апоптозные нейтрофилы, %	Лимфоциты с фрагментированным ядром, %
<b>До терапии</b>	2,32±1,22*	1,63±0,80*	1,64±0,80	3,39±0,54*
<b>После терапии</b>	0,91±0,61	1,40±0,66	0,29±0,20	1,87±0,57
<b>Контроль</b>	0,38±0,16	0,92±0,20	0,38±0,16	0,92±0,20

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами;

# –  $p < 0,05$  по сравнению со спонтанным апоптозом.

При определении концентрации гормонов в основной группе обследованных больных на фоне выраженного абстинентного синдрома выявлена тенденция к увеличению уровня кортизола в сыворотке крови до 528,00±65,19 нмоль/л (табл. 5). При анализе распределения обследованных лиц в зависимости

от концентрации кортизола индивидуальные значения колебались от 225 до 871 нмоль/л. Большая часть больных имели значения от 400 до 700 нмоль/л, в то время как в группе психически и соматически здоровых лиц средние значения составили  $445,13 \pm 21,45$  нмоль/л. Уровень ДГЭА-сульфата у больных алкоголизмом статистически не отличался от показателей в группе психически и соматически здоровых лиц.

**Таблица 5. Динамика некоторых показателей гормональной системы у больных алкоголизмом в процессе фармакотерапии абстинентного синдрома**

Показатели	Контроль	Больные алкоголизмом			
		До лечения (основная группа)	После лечения (основная группа)	До лечения (группа сравнения)	После лечения (группа сравнения)
Кортизол (нмоль/л)	$445,13 \pm 21,4$	$528,00 \pm 65,19$	$471,20 \pm 51,85$	$417,66 \pm 27,8$	$680,50 \pm 99,5$ *Р
ДГЭА (мкг/мл)	$2,33 \pm 0,14$	$2,62 \pm 0,59$	$1,65 \pm 0,32$	$1,74 \pm 0,68$	$1,59 \pm 0,81$

Примечание:

\* Р – достоверность уровня различий результатов в группе больных до и после терапии

В динамике терапии концентрация кортизола в группе больных, получающих цитофлавин, имела тенденцию к снижению, а в группе сравнения наблюдалось статистическое повышение данного показателя.

Анализируя результаты проведенного исследования, можно говорить, что клиническая эффективность терапии абстинентного синдрома с применением цитофлавина сопоставима со стандартной медикаментозной терапией при купировании основных проявлений алкогольного абстинентного синдрома (вегетативных, аффективных, диссомнических, церебральных и др. расстройств).

У больных алкоголизмом в состоянии абстинентного синдрома выявлено наличие биохимических изменений, связанных с оксидативным стрессом: наблюдалась активация свободнорадикального окисления, что проявлялось в повышении содержания продуктов перекисного окисления липидов, активности каталазы в сыворотке крови и эритроцитах, и снижение антиоксидантных свойств плазмы крови. Активация свободнорадикального окисления в сочетании с экзогенной интоксикацией продуктами алкоголя дает возможность развития псевдообмена белков с наработкой среднемолекулярных пептидов и развитием эндогенной интоксикации.

В процессе терапии как с использованием цитофлавина, так и на основе стандартной медикаментозной терапии наблюдается нормализация показателей, характеризующих оксидативный стресс: снижение продуктов ПОЛ в эритроцитах, в сыворотке, каталазной активности и уровня эндотоксикоза. Антиоксидантные свойства сыворотки крови в большей степени улучшаются в

группе больных, получающих цитофлавин. Терапия цитофлавином также приводит к положительной динамике экспрессии рецептора CD95 на лимфоцитах больных алкоголизмом, отмечается тенденция к нормализации содержания нейтрофилов и лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза. Существенным компонентом комплексного клинического действия цитофлавина является его стресспротективное воздействие, направленное на снижение концентрации кортизола в сыворотке крови.

**Выводы.** Результаты клинического и биологического исследования терапевтических возможностей цитофлавина в комплексном лечении больных алкоголизмом позволяют сделать заключение о препарате цитофлавин как об эффективном средстве воздействия на соматовегетативные проявления алкогольного абстинентного синдрома. После полного курса терапии цитофлавином полностью редуцируются цефалгия, гипергидроз, тошнота, рвота. Клинически значимые побочные явления за все время наблюдения как в основной группе пациентов, так и в группе сравнения не наблюдались.

Препарат рекомендуется применять с момента поступления больных в стационар под контролем динамики клинической картины синдрома отмены и биохимических показателей. Цитофлавин рекомендуется вводить внутривенно капельно по 10,0 мл в 400 мл 5-10% раствора глюкозы 1-2 раза в сутки в течение 5 дней.

Воздействуя на различные уровни патологического процесса, терапия цитофлавином значительно облегчает течение и ускоряет выход из состояния синдрома отмены. Клинические эффекты развиваются на фоне нормализации биохимических, метаболических, гормональных процессов в организме.

Принимая во внимание, что в процессе терапии больные получают нагрузку психотропными препаратами, не всегда приемлемыми для пациентов, имеющих органическую отягощенность, представляется перспективной возможность снижения дозы психоактивных препаратов при использовании цитофлавина в комплексной терапии алкогольной зависимости.

## **4.2. Терапевтическая эффективность препарата реамберин в комплексной реабилитации больных алкоголизмом**

К лекарственным препаратам на основе янтарной кислоты, оптимизирующим внутриклеточное энергообразование, относится **реамберин** – 1,5% раствор для инфузий. Активность компонентов, входящих в метаболическую композицию, доказана в экспериментальных и клинических исследованиях, его следует рассматривать как эффективный метаболический корректор с антиоксидантной и церебропротективной активностью, который может быть применен у больных с различными метаболическими поражениями как средство патогенетической терапии (Коваленко А.Л., 2005; Ливанов Г.А., Калман-

сон М.Л., Сергеев О. В. и др., 2007; Кожока Т. Г., 2007; Хазанов Б. А., 2009; Шилов В.В., Васильев С.А., Шикалова И.А. и др., 2010).

**Целью исследования** стало изучение эффективности препарата реамберин в комплексной терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом с коморбидным экзогенно-органическим поражением головного мозга.

**Материал и методы.** Для исследования были отобраны 32 больных мужского пола (основная группа), страдающих психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя; синдром отмены (F10.3; средний возраст 41,2+6,3 года), имеющих в анамнезе сведения об органическом поражении головного мозга различного генеза (посттравматического, гипертонического, сосудистого). Больным при информированном согласии для купирования проявлений абстинентного синдрома назначался препарат реамберин в течение 7 дней по 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки согласно рекомендациям производителя на фоне традиционной терапии абстинентных нарушений. Реамберин в своем составе имеет следующие активные компоненты – хорошо сбалансированный полиионный раствор с добавлением янтарной кислоты, содержащий: натрия хлорида – 6,00 г, калия хлорида – 0,3 г, магния хлорида – 0,12 г, N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1 ил)-N-метиламмония натрия сукцината – 15,0 г, воду для инъекций – до 1 л [13]. Ионный состав раствора: натрия 142,4 ммоль, калия 4,0 ммоль, магния 1,2 ммоль, хлорида ммоль, сукцината 44,7 ммоль, N-метилглюкаммония 44,7 ммоль. Активность компонентов, входящих в представляемую композицию, доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Метаболическую композицию «Реамберин», обладающую антиоксидантным/антигипоксантным действием, следует рассматривать как перспективный метаболический корректор с антиоксидантной активностью.

В группу контроля вошли 46 больных мужского пола, страдающих алкоголизмом (F10.3; средний возраст 43,5+7,3 года), также имеющих в анамнезе данные о наличии экзогенно-органического поражения головного мозга, которым проводилась традиционная терапия алкогольного абстинентного синдрома (табл. 6).

Клинический анализ эффективности применения препарата реамберин в комплексной терапии абстинентных расстройств при алкоголизме включал использование шкальных оценок. Аффективные, идеаторные, нейровегетативные, диссомнические расстройства анализировались с помощью шкалы клинической оценки алкогольного синдрома отмены (CIWA-Ar) с оценкой состояния 2 раза в сутки в течение первых 3 суток и 1 раз в сутки с 4-го по 7-й день. Динамику аффективных расстройств оценивали по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона (HDRS, HARS). Показатели оценочных шкал регистрировали в 3 точках: при поступлении больных до начала терапии ААС (1-я точка), на третий день терапии ААС (2-я точка) и на пятый день терапии (3-я точка). Для оценки тяжести состояния больных алкоголизмом и эффективности терапии применялся комплекс критериев алкоголь-обусловленных проявлений эндогенной интоксикации, включающий увеличение содержания

веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в сыворотке крови (Карякина Е.В., Белова С. В., 2004). Параметры эндогенной интоксикации оценивали по спектру молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови скрининговым методом в нашей модификации (Иванова С. А. и др., 2010). Принцип метода основан на освобождении сыворотки крови от содержащихся в ней высокомолекулярных пептидов и белков с использованием трихлоруксусной кислоты и количественном определении в полученной после центрифугирования надосадочной жидкости уровня МСМ по поглощению в монохроматическом световом потоке при длине волн 280, 254, 230 нм. Результаты выражали в единицах оптического поглощения. При длине волны 280 нм (ед. А280) выявляется фракция МСМ280, содержащая ароматические аминокислоты; при 254 нм (ед. А254) – фракция МСМ254, не содержащая аминокислот, – продукты неполного распада белков, обладающие токсическим влиянием; при 230 нм (ед. А230) – фракция МСМ230, связанная с остатками нуклеиновых кислот. Спектр МСМ оценивали в динамике в 2 точках: при поступлении больных до начала терапии и на 7-й день терапии. Для подтверждения нормы лабораторных данных дополнительно обследованы 34 здоровых человека, соответствующих по полу и возрасту больным основной и контрольной группы.

**Таблица 6. Показатели возраста, массы тела и клинической картины алкогольной зависимости у больных основной и контрольной групп (M±SD)**

<b>Показатели</b>	<b>Основная группа (n=32)</b>	<b>Контрольная группа (n=46)</b>
Возраст	41,2±6,3	43,5±7,3
Масса тела	74,9±5,8	75,8±6,3
Возраст начала употребления спиртных напитков	21,2±1,7	19,0±2,6
Возраст регулярного употребления алкоголя	27,55±2,3	29,3±1,5
Возраст появления палимпсестов	33,6±1,9	31,7±2,1
Возраст появления амнезий	37,1±2,7	35,8±1,7
Возраст формирования ААС	39,6±3,3	38,1±2,7
Возраст появления запоев	41,4±5,8	40,6±6,4
Возраст трансформации опьянения	42,5±2,6	41,3±3,8
Продолжительность запоев, дни	7,3±3,5	8,2±3,1
Максимальная разовая толерантность к алкоголю в литрах 40% алкоголя	1,63±0,49	1,47±0,6
Максимальная суточная толерантность к алкоголю в литрах 40% алкоголя	3,48±1,6	3,5±1,5
Время дост. макс. тол. в годах	1,52±0,570	3,47±1,28
Возраст 1-й госпитализации	36,0±3,2	35,9±4,80

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных STATISTICA 6.0.

**Результаты исследования и обсуждение.** При изучении влияния применения препарата реамберин на динамику компонентов синдрома отмены установлено, что в первую очередь достигается значимое снижение выраженности вегетативных проявлений (тошнота, тремор, потливость, головная боль). Выраженность тошноты и рвоты до начала купирования абстинентного синдрома составила  $5,8 \pm 1,5$  и  $5,6 \pm 1,7$  балла. К вечеру 1-го дня терапии зафиксировано снижение выраженности тошноты в основной группе до  $4,9 \pm 1,2$  (в группе контроля до  $5,1 \pm 1,3$  балла;  $p < 0,05$ ); на 2-й день терапии произошло дальнейшее снижение выраженности этих проявлений в основной группе до  $2,1 \pm 0,5$  и в группе контроля до  $3,2 \pm 0,8$  балла ( $p < 0,05$ ) утром и до  $0,9 \pm 0,4$  в основной группе и до  $1,6 \pm 0,5$  баллов в группе контроля ( $p < 0,05$ ) вечером (табл. 2). На 3-й день терапии утром выраженность тошноты и рвоты в основной группе стала клинически неактуальной ( $0,3 \pm 0,1$ ), а в группе контроля сохранялись отдельные проявления до  $1,2 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ); на 5-й день данной симптоматики не выявлялось.

Выраженность тремора до начала купирования абстинентного синдрома составила  $6,5 \pm 1,3$  и  $6,4 \pm 1,6$  балла. Уже к вечеру 1-го дня терапии зафиксировано снижение выраженности тремора в основной группе до  $4,1 \pm 0,8$ , а в группе контроля до  $5,9 \pm 1,3$  балла ( $p < 0,05$ ); на 2-й день терапии произошло дальнейшее снижение выраженности этих проявлений в основной группе до  $1,6 \pm 0,2$ , а в группе контроля – до  $3,2 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,05$ ) утром и до  $0,7 \pm 0,1$ , а в группе контроля до  $1,9 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,05$ ) вечером. На 3-й день утром выраженность тремора в основной группе стала клинически неактуальной ( $0,2 \pm 0,05$ ), а в группе контроля сохранялись отдельные проявления до  $1,3 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ) до вечера.

Выраженность гипергидроза до начала купирования абстинентного синдрома составила  $6,3 \pm 1,4$  и  $6,4 \pm 1,1$  балла. Уже к вечеру 1-го дня терапии зафиксировано снижение выраженности тремора в основной группе до  $3,4 \pm 0,7$  и в группе контроля до  $5,2 \pm 1,1$  балла ( $p < 0,05$ ). На 2 день терапии произошло дальнейшее снижение выраженности гипергидроза в основной группе – до  $1,5 \pm 0,3$  утром и до  $0,7 \pm 0,2$  вечером (в группе контроля до  $4,0 \pm 0,8$  и  $3,2 \pm 0,9$  балла соответственно ( $p < 0,05$ )). На 3-й день терапии утром выраженность гипергидроза в основной группе стала клинически неактуальной ( $0,4 \pm 0,03$ ), а в группе контроля сохранялись отдельные проявления на клинически значимом уровне до  $2,3 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,05$ ), которые наблюдались до вечера (табл. 7).

**Таблица 7. Динамика показателей выраженности абстинентных расстройств по шкале СИЩФ-ФК в баллах (M±SD)**

Клинические проявления (симптомы)	Группа	До лечения	Срок обследования, сутки						5-е
			1-е		2-е		3-и		
			Утро	Вечер	Утро	Вечер	Утро	Вечер	
Тошнота и рвота	Контрольная	5,6±1,7	5,1±1,3	3,2±0,8	1,6±0,5	1,2±0,2	0,6±0,1	0	
	Основная	5,8±1,5	4,9±1,2	2,1±0,5*	0,9±0,4*	0,3±0,1*	0,1±0,05*	0	
Тремор	Контрольная	6,4±1,6	5,9±1,3	3,2±0,7	1,9±0,5	1,3±0,2	0,8±0,1	0	
	Основная	6,5±1,3	4,1±0,8	1,6±0,2*	0,7±0,1*	0,2±0,05*	0,1±0,03*	0	
Пароксизмальная потливость	Контрольная	6,4±1,1	5,2±1,1	4,0±0,8	3,2±0,9	2,3±0,3	1,5±0,1	0	
	Основная	6,3±1,4	3,4±0,7*	1,5±0,3*	0,7±0,2*	0,4±0,03*	0,1±0,02*	0	
Тревога	Контрольная	6,4±1,5	6,2±1,4	4,2±1,1	3,8±0,6	2,6±0,5	2,0±0,4	0,8±0,1	
	Основная	6,6±1,2	6,1±1,5	3,2±0,7*	2,6±0,5*	1,5±0,3*	0,7±0,1*	0	
Ажитация	Контрольная	5,8±0,7	5,6±0,7	5,0±0,5	3,8±0,7	2,0±0,6	1,8±0,4	1,2±0,1	
	Основная	6,1±1,1	4,4±0,8	3,6±0,6*	2,0±0,5*	1,5±0,4*	0,8±0,2*	0	
Тактильные нарушения	Контрольная	3,8±1,7	3,8±1,5	3,2±0,9	2,3±0,6	2,0±0,4	1,6±0,3	0	
	Основная	4,0±1,5	3,8±1,4	2,7±0,8	1,8±0,5	1,0±0,3*	0,6±0,1	0	
Слуховые нарушения	Контрольная	3,8±0,7	3,6±0,6	2,8±0,6	2,4±0,5	2,0±0,4	1,4±0,1	0	
	Основная	4,2±1,1	3,6±0,5	2,2±0,5	1,8±0,7	0,8±0,06*	0,2±0,1	0	
Визуальные нарушения	Контрольная	4,1±0,6	4,0±0,6	3,8±0,4	3,5±0,3	2,8±0,3	2,0±0,5	1,0±0,2	
	Основная	4,2±0,4	3,8±0,3	3,1±0,5	2,8±0,6	2,2±0,4*	1,0±0,3	0	
Головная боль, головокружение, тяжесть в голове	Контрольная	5,8±1,5	5,3±1,2	4,7±0,9	3,5±0,5	2,9±0,7	1,2±0,1	0	
	Основная	6,1±0,8	4,8±0,8	3,8±0,7*	2,9±0,6*	1,8±0,4*	0,8±0,07*	0	
Ориентировка и нарушения ясности сознания	Контрольная	2,8±0,7	2,8±0,6	2,0±0,6	1,5±0,5	1,0±0,2	0	0	
	Основная	3,2±0,5	2,4±0,8	1,4±0,5*	0,5±0,1*	0	0	0	

\* Различия между основной и контрольной группами достоверны (при  $p < 0,05$ ).

Выраженность церебральных расстройств (головной боли, головокружения тяжести в голове) до начала купирования абстинентного синдрома составила  $6,1 \pm 0,8$  и  $5,8 \pm 1,5$  балла. Уже к вечеру 1-го дня терапии зафиксировано снижение выраженности тремора в основной группе до  $4,8 \pm 0,8$  и в группе контроля до  $5,3 \pm 1,2$  балла ( $p < 0,05$ ); на 2-й день терапии произошло дальнейшее снижение выраженности церебральных симптомов в основной группе до  $3,8 \pm 0,7$  и в группе контроля до  $4,7 \pm 0,9$  балла ( $p < 0,05$ ) утром и до  $2,9 \pm 0,6$  и в группе контроля до  $3,5 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,05$ ) вечером. На 3-й день утром выраженность расстройств в основной группе стала  $1,8 \pm 0,4$ , и в группе контроля проявления сохранялись на клинически значимом уровне, до  $2,9 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,05$ ), вечером сохранялись единичные проявления в основной группе –  $0,8 \pm 0,07$  балла; в контрольной группе до  $1,5 \pm 0,1$  балла.

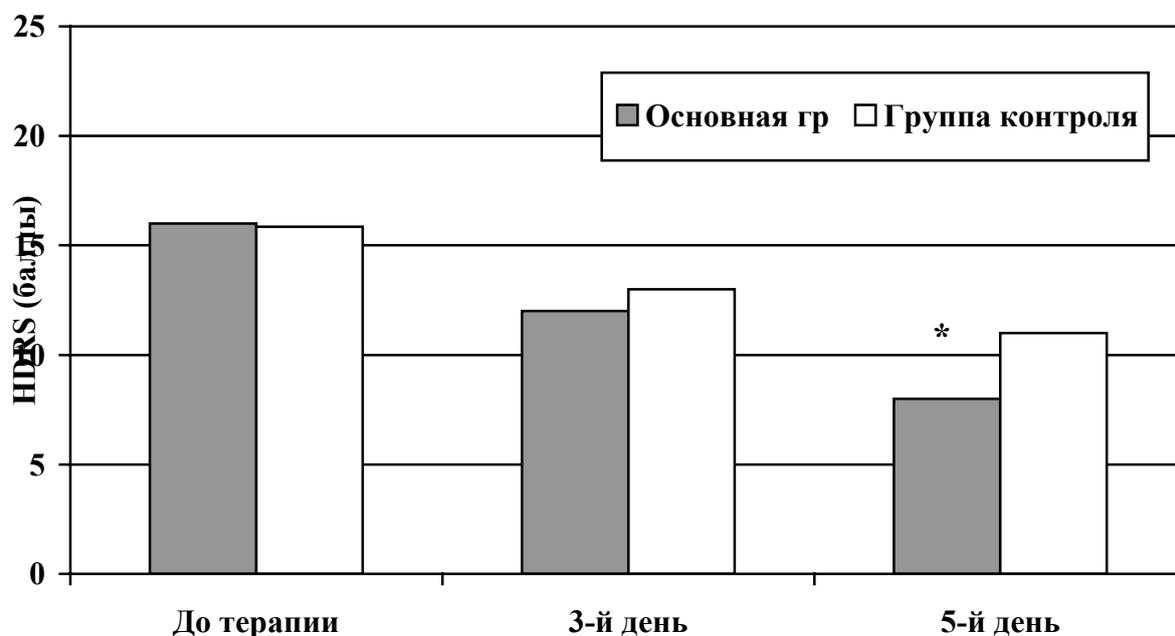
Установлено, что купирование аффективного компонента при применении препарата реамберин сопровождается дезактуализацией тревоги, динамика выраженности которой имела следующий характер: на момент начала лечения абстинентных расстройств выраженность тревожного компонента составляла  $6,6 \pm 1,2$  и  $6,4 \pm 1,5$  балла (в основной и контрольной группах соответственно). Через 12 часов после начала терапии наблюдалось снижение выраженности проявлений тревоги в основной группе до  $6,1 \pm 1,5$  и в группе контроля до  $6,2 \pm 1,4$  балла. На 2-й день терапии произошло дальнейшее снижение выраженности симптомов тревожности в основной группе до  $3,2 \pm 0,7$ , а в группе контроля – до  $4,2 \pm 1,1$  балла ( $p < 0,05$ ) утром и  $2,6 \pm 0,5$  в основной группе и  $3,8 \pm 0,6$  балла в группе контроля вечером ( $p < 0,05$ ). На 3-й день терапии утром выраженность расстройств в основной группе соответствовала  $1,5 \pm 0,3$  балла, а в группе контроля проявления сохранялись на клинически значимом уровне, до  $2,6 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,05$ ); вечером сохранялись единичные проявления в основной группе, до  $0,7 \pm 0,1$  балла; в контрольной группе – до  $2,0 \pm 0,4$  балла. На 5-й день терапии в основной группе проявления тревоги купировались, в группе контроля сохранялись единичные проявления – до  $0,8 \pm 0,1$  балла ( $p < 0,05$ ).

Динамика изменений показателей поведенческого компонента абстинентного синдрома (ажитации) при применении препарата реамберин имела следующий характер: на момент начала терапии абстинентных расстройств перед первым введением препарата в основной группе –  $6,1 \pm 1,1$  и в группе контроля –  $5,8 \pm 0,7$  балла. Через 12 часов после начала терапии наблюдалось снижение выраженности проявлений ажитации в основной группе до  $4,4 \pm 0,8$  и в группе контроля до  $5,6 \pm 0,7$  балла. На 2-й день терапии произошло дальнейшее снижение выраженности симптомов ажитации в основной группе – до  $3,6 \pm 0,6$  и в группе контроля – до  $5,0 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,05$ ) утром и до  $2,0 \pm 0,5$  и в группе контроля – до  $3,8 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,05$ ) вечером. На 3-й день терапии утром выраженность расстройств в основной группе стала  $1,5 \pm 0,4$  и в группе контроля проявления сохранялись на клинически значимом уровне, до  $2,0 \pm 0,6$  балла, вечером сохранялись единичные проявления в основной группе,  $0,8 \pm 0,2$  балла; в контрольной группе до  $1,8 \pm 0,4$  балла ( $p < 0,05$ ). На 5-й день терапии в основной

группе проявления нарушений поведения купировались, в группе контроля сохранялись единичные проявления – до  $1,2 \pm 0,1$  балла.

Так как мы не включали в группу испытуемых больных с алкогольными психозами, то выраженность тактильных, слуховых, визуальных расстройств имела небольшую степень. Однако и здесь наблюдалась положительная динамика при оценке показателей по шкале CIWA-AR: достоверно более выраженное ( $p < 0,05$ ) улучшение показателя «ориентировки и нарушения ясности сознания» произошло наутро 2-го дня, всех остальных расстройств – наутро 3-го дня.

Выявлен клинический параллелизм между уменьшением тяжести сомато-неврологических нарушений при абстинентном синдроме и уменьшением выраженности депрессивного компонента в структуре аффективных проявлений абстинентного синдрома. Для оценки клинической динамики депрессивных состояний в структуре абстинентных аффективных расстройств при курсовом применении препарата реамберин у 17 больных основной группы использована шкала депрессии (HDRS) Гамильтона (рис. 5). Перед началом терапии абстинентного синдрома выраженность депрессивных расстройств достигала в основной группе  $15,4 \pm 1,7$  и в контрольной группе (22 человека) –  $15,2 \pm 1,3$  балла. Во второй точке на 3-й день терапии наблюдалось снижение выраженности депрессивных проявлений в основной группе до  $11,4 \pm 0,8$  (в контрольной группе – до  $13,2 \pm 1,2$  балла). На момент окончания курса терапии с использованием реамберина зафиксировано достоверное снижение выраженности депрессивных проявлений в основной группе до  $7,4 \pm 1,1$  (в контрольной группе – до  $11,3 \pm 1,6$  балла ( $p < 0,05$ )).



**Рис. 5. Терапевтическая динамика выраженности симптомов депрессии (по шкале HDRS)**

\* достоверные различия между в основной и контрольной группами (при  $p < 0,05$ )

Одним из показателей деструктивных процессов при алкоголизме является усиление эндогенной интоксикации, характеризуемой спектром молекул средней массы. Это вещества белковой природы с молекулярной массой 300-5000 дальтон (Да), в связи с чем их часто называют молекулами средней массы (МСМ) или среднемолекулярными пептидами (Карякина Е. В., Белова С. В., 2004). Деструктивные процессы, лежащие в основе неспецифического синдрома эндогенной интоксикации, как правило, связаны с активацией окислительного стресса и сопровождаются нарушениями структуры и функции мембран. Накопление МСМ является не только маркером эндотоксикации, но и фактором, усугубляющим течение патологического процесса.

Приобретая роль вторичных токсинов, они вызывают расстройство гематоэнцефалического барьера, микроциркуляторного русла, ингибируют митохондриальные процессы окисления, нарушают транспорт аминокислот.

Спектр молекул средней массы в сыворотке крови: МСМ280, МСМ254, МСМ230 у обследованных пациентов в зависимости от применяемой терапии и у здоровых лиц приведен в табл. 8.

**Таблица 8. Характеристика спектра МСМ в сыворотке крови больных в динамике терапии (M±SD)**

Показатель	Основная группа (до терапии)	Основная группа (после терапии)	Контрольная группа (до терапии)	Контрольная группа (после терапии)	Группа здоровых лиц
МСМ280 усл. ед. A280	0,312±0,095	0,336±0,082	0,282±0,044	0,350±0,035	0,339±0,082
МСМ254 усл. ед. A254	0,334±0,045*	0,250±0,021#	0,368±0,022*	0,315±0,045*	0,285±0,078
МСМ230 усл. ед. A230	0,235±0,057*	0,199±0,059*	0,202±0,036*	0,207±0,025*	0,122±0,059

Примечание:

\*  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с значениями здоровых лиц;

#  $p < 0,05$  – достоверность различий между группами до и после терапии.

У пациентов как основной, так и контрольной группы на фоне выраженного абстинентного синдрома выявлена эндогенная интоксикация, что проявлялось достоверным увеличением токсической фракции, регистрируемой при длине волны A254 и нуклеарной фракции МСМ230. Увеличение нуклеарной фракции МСМ230, возможно, связано с накоплением в крови остатков нуклеиновых кислот в результате усиления апоптического разрушения клеток (Иванова С. А., Вялова Н. М., Бохан Н. А., 2010), а также повышенного распада белков при алкоголизме. На момент окончания курса терапии с

использованием препарата реамберин зафиксировано достоверное снижение содержания токсической фракции, для нуклеарной фракции наблюдалась тенденция к снижению. В контрольной группе пациентов не выявлено статистически значимой динамики в изменении спектра молекул средней массы.

По результатам биохимических исследований у больных алкоголизмом в основной группе на фоне терапии реамберином выявлено существенное снижение уровня трансфераз (АлАТ, АсАТ), в группе контроля достоверных изменений в биохимическом статусе не обнаружено (Иванова С. А., Бойко А. С., Бурдовицина Т. Г., Аболонин А. Ф. и др., 2012).

**Выводы.** Полученные нами данные свидетельствуют о том, что применение препарата реамберин у больных с алкогольным абстинентным синдромом изменяет состояние системы регуляции гомеостаза на всех ее уровнях за счет выраженного антигипоксического эффекта, быстрой общей детоксикации и улучшения метаболизма. Мультиаксиальная оценка терапевтических эффектов препарата свидетельствует о том, что под воздействием реамберина в первую очередь происходит ускоренная редукция соматовегетативных проявлений абстинентного синдрома с последующей нормализацией его аффективных компонентов.

При алкоголизме патологические изменения могут затрагивать многие из физиологических или биохимических процессов, но меры по их устранению (патогенетическая терапия) являются наиболее эффективными в том случае, если они направлены на восстановление нормального функционирования, прежде всего лимитирующего и включающего наиболее медленные звенья метаболизма и патогенеза.

### **4.3. Терапевтическая эффективность препарата ремаксол в комплексной реабилитации больных алкоголизмом**

К лекарственным средствам, содержащим в своей композиции янтарную кислоту, относится также препарат **ремаксол**. В своем составе, кроме янтарной кислоты, он имеет следующие активные компоненты – рибоксин, никотинамид, метионин, а также электролиты – натрия хлорид, магния хлорид, калия хлорид и сольстабилизирующий агент N-метилглюкамин. Активность компонентов, входящих в состав препарата, доказана в экспериментальных и клинических исследованиях (Суханов Д. С., Саватеева Т. Н., 2008; Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С., Романцов М. Г. и др., 2010; Суханов Д. С., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. и др., 2010). Выявлено, что использование препарата увеличивает содержание эндогенного адеметионина, который повышает содержание в мозге норадреналина и серотонина, а совокупность компонентов рассматривается как эффективный метаболический корректор с наибольшей активностью в клетках печени и центральной нервной системы (Коваленко А. Л., 2005; Суханов Д. С., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. и др., 2010).

В связи с изложенным **целью исследования** стало изучение эффективности препарата ремаксол в комплексной терапии больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени.

**Материал и методы.** Для исследования была отобрана группа из 62 мужчин (средний возраст 44,3±5,6 года), страдающих психическими и поведенческими расстройствами в результате употребления алкоголя (F10.2), уровень трансаминаз у которых превышал норму более чем в 1,5 раза. Больным при информированном согласии в терапию постабстинентных проявлений включался препарат ремаксол. Был проведен курс из 10 внутривенных инфузий по 400 мл препарата 1 раз в сутки согласно рекомендациям производителя на фоне традиционной терапии постабстинентных нарушений. Для сравнения была отобрана группа из 58 пациентов (средний возраст 42,5±6,3 года), также страдающих алкоголизмом (F10.2) с признаками коморбидного поражения печени, которым проводилась традиционная терапия постабстинентных расстройств (табл. 9).

**Таблица 9. Показатели динамики формирования алкоголизма больных основной группы и группы сравнения**

Показатели	Средние значения по группам	
	Основная группа (n=62)	Группа сравнения (n=58)
Возраст	44,3±5,6	42,3±6,3
Возраст начала употребления спиртных напитков (лет)	22,5±2,7	21,0±1,6
Возраст регулярного употребления алкоголя	28,5±2,3	27,2±1,7
Возраст появления палимпсестов	32,4±1,5	31,3±2,1
Возраст появления амнезий	36,7±2,3	35,2±3,7
Возраст формирования ААС	37,5±3,1	38,2±2,5
Возраст трансформации опьянения	40,5±2,1	41,3±3,6
Возраст появления запоев	42,6±5,4	41,6±6,2
Средняя продолжительность запоев	9,3±3,8	8,1±4,5
Продолжительность последнего запоя	6,5±2,1	7,2±3,6
Максимальная суточная толерантность в литрах 40% алкоголя	3,27±1,2	3,4±1,6

Клинический анализ эффективности применения препарата ремаксол в комплексной терапии абстинентных расстройств при алкоголизме включал использование шкальных оценок. Аффективные, идеаторные, нейровегетативные, диссомнические расстройства анализировались с помощью шкалы количественной оценки структуры и динамики патологического влечения к алкоголю (Чередниченко Н. В., Альтшулер В. Б., 1992).

Динамику аффективных расстройств оценивали шкалами тревоги Гамильтона (HARS) и по шкале ангедонии ASIS). Показатели оценочных шкал регистрировали в 3 точках: после купирования абстинентного синдрома до начала терапии (1-я точка), на пятый день (2-я точка) и на десятый день терапии (3-я точка). Оценка состояния печени проводилась по уровню аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), показателей билирубина. Лабораторные данные собирались до начала лечения и после окончания курса. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки данных STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и обсуждение. При изучении влияния применения препарата ремаксол на динамику компонентов патологического влечения к этанолу в постабстинентном периоде установлено, что в первую очередь достигается значимое снижение выраженности вегетативных проявлений. Выраженность вегетативного компонента патологического влечения после купирования абстинентного синдрома составила  $5,8 \pm 1,3$  и  $6,0 \pm 0,7$  балла (табл. 10). На 5-й день терапии зафиксировано снижение уровня вегетативных проявлений в 1-й группе до  $4,2 \pm 1,2$  и во 2-й группе до  $5,3 \pm 1,1$  балла ( $p < 0,05$ ); на 10-й день терапии наблюдалось дальнейшее снижение выраженности вегетативных проявлений в 1-й группе – до  $3,1 \pm 0,35$  балла, во 2-й группе – до  $4,5 \pm 0,7$  балла ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что купирование патологического влечения к этанолу при курсовом применении препарата ремаксол сопровождается дезактуализацией идеаторного компонента, динамика выраженности которого имела следующий характер: на момент начала лечения постабстинентных расстройств выраженность идеаторного компонента составляла  $2,4 \pm 0,2$  и  $2,5 \pm 0,3$  балла соответственно. На 5-й день терапии наблюдалось снижение выраженности идеаторных проявлений в 1-й группе до  $1,4 \pm 0,13$  и во 2-й группе до  $1,6 \pm 0,43$  балла. На 10-й день терапии произошло достоверное снижение выраженности идеаторного компонента патологического влечения в 1-й группе – до  $0,5 \pm 0,11$  и во 2-й группе – до  $0,9 \pm 0,15$  балла ( $p < 0,05$ ).

Динамика изменения показателей аффективного компонента патологического влечения к этанолу при курсовом применении препарата ремаксол в постабстинентном периоде имела следующий характер: на момент начала терапии ремаксол ом в 1-й группе  $7,1 \pm 1,6$  и во 2-й группе  $6,8 \pm 1,4$  балла. На 5-й день терапии выраженность аффективного компонента патологического влечения достоверно снизилась в 1-й группе до  $5,6 \pm 1,4$  (во 2-й группе до  $6,1 \pm 1,03$  балла;  $p < 0,05$ ). На 10-й день терапии сохранилась тенденция снижения

выраженности аффективного компонента патологического влечения: в первой группе –  $2,3 \pm 0,15$ , во второй –  $3,5 \pm 0,2$  балла (различия достоверны при  $p < 0,05$ ). Достоверное снижение выраженности диссомнических нарушений в структуре абстинентного синдрома зафиксировано только к окончанию курса терапии препаратом ремаксол (10-я процедура) и достигло  $0,7 \pm 0,01$  балла в 1-й группе (во 2-й группе  $1,1 \pm 0,02$  балла;  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в динамике поведенческих расстройств при использовании ремаксола выявлено не было.

**Таблица 10. Терапевтическая динамика выраженности компонентов синдрома патологического влечения к этанолу (в баллах) при использовании препарата ремаксол по шкале Чердниченко Н. В., Альтшулер В. Б. (1992)**

Компоненты СПВ к этанолу	До терапии		5-й день терапии		10-й день терапии	
	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.
Вегетативный	$5,8 \pm 1,3$	$6,0 \pm 0,7$	$4,2 \pm 1,2^*$	$5,3 \pm 1,1$	$3,1 \pm 0,35^*$	$4,5 \pm 0,7$
Идеаторный	$2,4 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,13$	$1,6 \pm 0,43$	$0,5 \pm 0,11^*$	$0,9 \pm 0,15$
Аффективный	$7,1 \pm 1,6$	$6,8 \pm 1,4$	$5,6 \pm 1,4^*$	$6,1 \pm 1,03$	$2,3 \pm 0,15^*$	$3,5 \pm 0,2$
Диссомния	$2,3 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,12$	$1,5 \pm 0,24$	$1,4 \pm 0,35$	$0,7 \pm 0,01^*$	$1,1 \pm 0,02$
Поведенческий	$2,4 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,23$	$1,1 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,43$

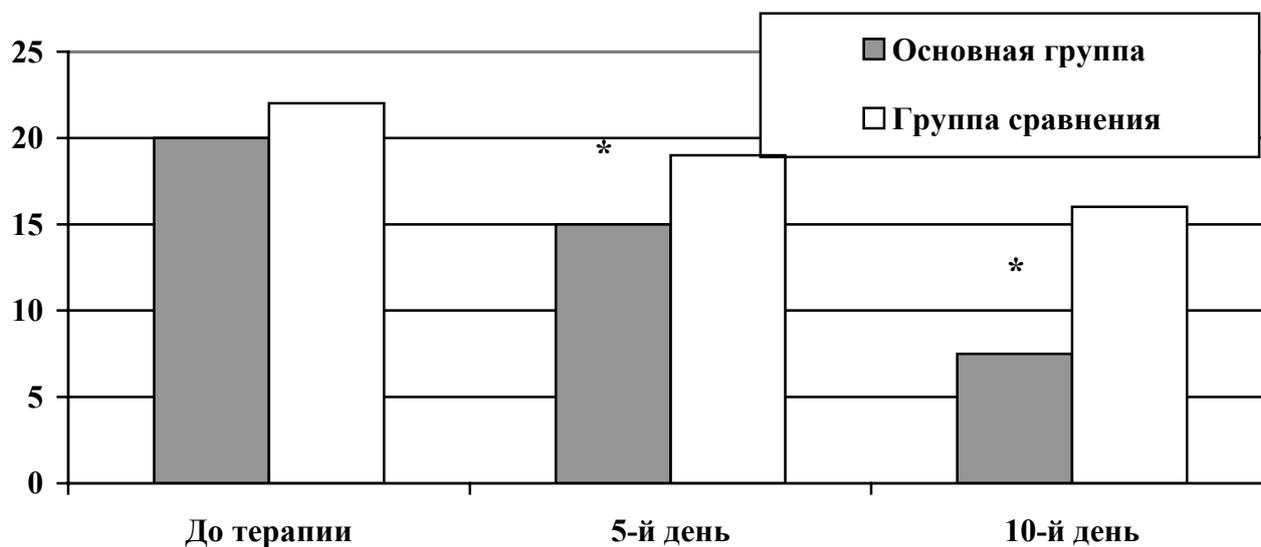
\* Достоверные различия между 1-я и 2-я группами (при  $p < 0,05$ ).

Выраженность тревожных расстройств при курсовом применении препарата ремаксол с использованием HARS показана на рис. 6.

Перед началом терапии в первой группе выраженность тревожной симптоматики составляла  $20,1 \pm 1,5$  балла, во второй группе –  $22,2 \pm 1,2$  балла. На 5-й день терапии наблюдалось значительное снижение проявлений тревоги: в первой группе до  $15,4 \pm 0,8$  балла и до  $19,2 \pm 1,2$  балла во второй группе ( $p < 0,05$ ). По окончании курса терапии ремаксолом наблюдалось дальнейшее снижение проявлений тревоги: в первой группе до  $7,4 \pm 0,3$  балла и до  $16,3 \pm 0,7$  балла в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

На следующем этапе была проведена оценка биохимических показателей, характеризующих состояние печени у больных алкоголизмом. Гипербилирубинемия у наблюдаемых больных исходно определялась в 34,3 и 28,1% случаев, при этом показатели общего билирубина у пациентов 1-й группы до лечения не были выше, чем у пациентов 2-й группы, получавших базовую терапию (табл. 11). После завершения терапии показатели общего и прямого билирубина у пациентов 1-й группы были значительно ниже исходных, тогда как у больных 2-й группы существенного снижения показателей не наблюдалось. Нарушение соотношения фракций билирубина при нормальных показателях общего

билирубина косвенно указывает на признаки компенсированного холестаза. До начала терапии у пациентов отмечалось повышение значений обеих фракций билирубина: общего (в первой группе  $38,5 \pm 4,2$ ; во второй  $35,3 \pm 3,6$  мкмоль/л); прямого (в первой группе  $15,2 \pm 1,3$ ; во второй  $14,7 \pm 3,5$  мкмоль/л). После терапии показатели достоверно снизились: общий билирубин в первой группе снизился до  $18,7 \pm 1,5$  мкмоль/л, во второй – до  $29,4 \pm 3,8$  мкмоль/л; прямой билирубин в первой группе снизился до  $7,1 \pm 1,6$  мкмоль/л, во второй – до  $10,6 \pm 3,7$  мкмоль/л.



**Рис. 6. Терапевтическая динамика выраженности тревоги у больных основной группы и группы сравнения (по шкале HARS)**

\* Достоверные различия между 1-й и 2-й группами (при  $p < 0,05$ )

Частота выявления общей и прямой гипербилирубинемии у больных, получавших ремаксол, снизилась в 2,3 и 1,7 раза, в то время как у пациентов, получавших базовую терапию, отмечалась лишь тенденция к снижению показателей билирубина и его фракций. Уровень прямого билирубина после окончания лечения у больных 2-й группы в 2 раза превышал физиологическую норму.

**Таблица 11. Динамика показателей билирубина (в мкмоль/л) у больных алкоголизмом основной группы и группы сравнения**

Группа	Общий билирубин		Прямой билирубин	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-я (n = 62)	$38,5 \pm 4,2$	$18,7 \pm 1,5^*$	$15,2 \pm 1,3$	$7,1 \pm 1,6^*$
2-я (n = 58)	$35,3 \pm 3,6$	$29,4 \pm 3,8$	$14,7 \pm 3,5$	$10,6 \pm 3,7$
Норма	8,5-20,5		0-5,1	

Оценка гепатопротекторного действия препарата, прежде всего, проводилась по динамике показателей аминотрансфераз. У больных, получавших ремаксол, исходные средние показатели ферментов АлАТ и АсАТ были выше, чем у больных на фоне базовой терапии (табл. 12). Анализ результатов, полученных после завершения курса терапии, выявил существенное снижение уровня АлАТ у пациентов основной группы по сравнению с таковым у больных группы сравнения ( $35,8 \pm 5,0$  ЕД/л против  $67,8 \pm 9,2$  ЕД/л соответственно).

**Таблица 12. Динамика показателей АлАТ и АсАТ у больных алкоголизмом основной группы и группы сравнения**

Показатель	Норма	1-я группа		2-я группа	
		До лечения (n = 62)	10-й день терапии (n = 62)	До лечения (n = 58)	10-й день терапии (n = 58)
АлАТ, ЕД/л	До 42,0	$93,9 \pm 12,6$	$35,8 \pm 5,0^*$	$90,7 \pm 18,6$	$67,8 \pm 9,2^*$
АсАТ, ЕД/л	До 37,0	$86,2 \pm 13,0$	$38,1 \pm 5,3$	$84,1 \pm 8,9$	$56,9 \pm 8,9$

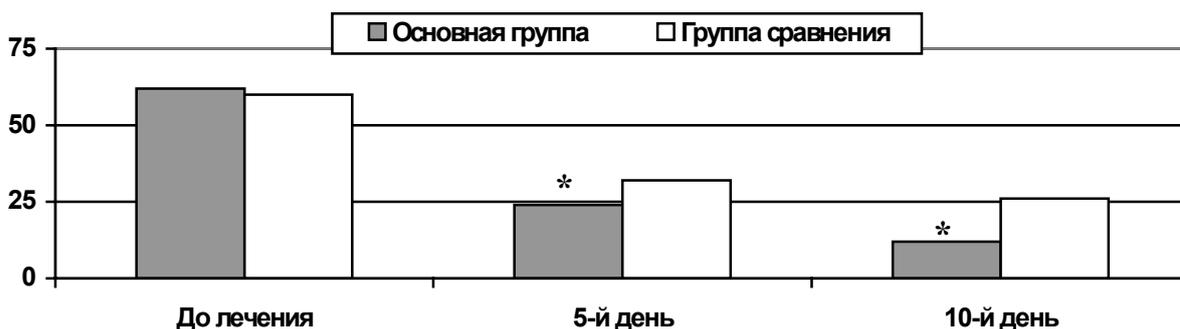
Снижение уровня АсАТ после завершения терапии у больных основной группы составило  $38,1 \pm 5,3$  ЕД/л против  $56,9 \pm 8,9$  ЕД/л у больных группы сравнения. Выраженный гепатотропный эффект препарата подтверждался снижением значений АлАТ и АсАТ. Кратность снижения уровней этих ферментов у больных основной группы составила 2,5 и 2,2 раза против 1,38 и 1,47 у больных группы сравнения.

Согласно данным, полученным клиническими фармакологами, введение ремаксолола повышает уровень эндогенного адеметионина, одним из клинических эффектов которого является улучшение настроения и снижение уровня ангедонии. Оценка ангедонии показала, что на момент поступления выраженность синдрома по шкале ASIS достигала  $65,3 \pm 4,1$  балла в первой группе и  $65,0 \pm 5,3$  балла во второй группе (рис. 7).

На 5-й день терапии наблюдалась значительная редукция симптоматики ангедонии в первой группе до  $23,5 \pm 2,8$  балла, во второй — до  $34,4 \pm 3,6$  балла (различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ ). На 10-й день терапии проявления ангедонии в первой группе составляли  $12,4 \pm 1,4$  балла, во второй —  $27,1 \pm 2,7$  балла (различия между группами достоверны при  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Комплексное исследование эффективности препарата ремаксол при алкоголизме у больных с коморбидными поражениями печени выявило, что под действием препарата происходит компенсация патологических проявлений со стороны гастроинтестинальной системы (улучшение биохимических показателей) и, соответственно, редукция соматовегетативной симптоматики с последующей нормализацией аффективных, идеаторных и поведенческих компонентов патологического влечения к алкоголю. Положительную динамику

в состоянии больного при включении в комплексную терапию препарата ремаксол определяет восстановление печеночного метаболизма.



**Рис. 7. Динамика выраженности проявлений ангедонии у больных основной группы и группы сравнения (по ASIS)**

\* Различия в группах достоверны при  $p < 0,05$

Выраженное действие ремаксолола на функциональное состояние центральной нервной системы происходит за счет включения в композиционный состав препаратов сукцината, никотинамида и рибоксина, участвующих в тканевом метаболизме. Минимизация церебрально-гипоксических расстройств, лежащих в основе фенотипического оформления постабстинентного состояния, способствует быстрому нивелированию симптоматики.

**Заключение.** Таким образом, лечение последствий токсического воздействия алкоголя на сердечно-сосудистую, гепаторенальную, центральную и периферическую нервную системы не менее значимо, чем последующая терапия зависимости, которая вряд ли возможна при выраженных расстройствах соматоневрологической сферы.

Результаты клинического и биологического исследования терапевтических возможностей цитофлавина, реамберина и ремаксолола в купировании алкогольного абстинентного синдрома и постабстинентного состояния позволяют сделать заключение об эффективности этих препаратов в терапии больных алкоголизмом.

1. Воздействуя на различные уровни патологического процесса, терапия цитофлавином значительно облегчает течение и ускоряет купирование синдрома отмены при алкоголизме.
2. Лечение реамберинном оказывает позитивное влияние на состояние эндогенной интоксикации, что подтверждает наличие метаболических свойств и связано с антигипоксантами и антиоксидантными эффектами препарата.

3. Применение ремаксола в комплексной терапии больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени способствует эффективности лечения и созданию оптимальных условий для формирования ремиссии.

Соответственно, использование препаратов, обладающих антиоксидантным / антигипоксантным действием и нейропротекторными свойствами, — цитофлавина, реамберина и ремаксола в терапии больных алкоголизмом с коморбидными соматоневрологическими расстройствами обеспечивает положительную динамику, позволяет снизить медикаментозную нагрузку, повысить эффективность лечения и нормализовать метаболический фон в качестве предпосылки формирования и стабилизации ремиссии.

## Список литературы

1. *Альтиулер В. Б., Кравченко С. Л.* Клинические исследования алкоголизма как источник терапевтических поисков // Вопросы наркологии. 2010. № 6. С. 27-34.
2. *Афанасьев В. В.* Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей. Санкт-Петербург. Б. И., 2005. 36 с.
3. *Афанасьев В. В., Лукьянова И. Ю.* Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике. Санкт-Петербург, 2010. 80 с.
4. *Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В.* Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал. 2002. 320 с.
5. *Болдырев А. А.* Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал 2001; 7 (4): 21-28.
6. *Бохан Н. А., Иванова С. А., Сафиуллина В. В., Абушаева М. О., Скрипка Н. Н., Теровский С. С., Ракитина Н. М., Федоренко О. Ю., Ляшенко Г. П.* Применение цитофлавина в терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом: Пособие для врачей. СПб., 2006. 32 с.
7. *Бохан Н. А., Мандель А. И., Трескова И. А.* Неврологические синдромы в наркологической практике: коморбидность, клиника, терапия // Психическое здоровье. 2007. № 2. С. 41-45.
8. *Бохан Н. А., Семке В. Я.* Коморбидность в наркологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2009. 510 с.
9. *Бохан Н. А., Мандель А. И., Анкудинова И. Э., Трескова И. А. и др.* Клиническая коморбидность психоневрологических проявлений алкоголизма у женщин // Наркология. 2011. № 10. С. 36-40.
10. *Бохан Н. А.* Применение ремаксола в комплексной терапии постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени / Бохан Н. А., Аболонин А. Ф., Анкудинова И. Э., Мандель А. И. // Терапевтический архив. 2012. № 10. С. 51-56.
11. *Бохан Н. А.* Реамберин в комплексной терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом / Бохан Н. А., Мандель А. И., Аболонин А. Ф., Ляшенко Г. П., Кисель Н. И., Молькина Л. Г., Бойко А. С., Иванова С. А. // Клиническая медицина. 2012. № 11. Т. 90. С. 57-62.
12. *Бульон В. В., Хныченко Л. С., Сапронов Н. С.* Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга цитофлавином. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000; 129;2: 149-151.
13. *Зарубина И. В., Шабанов П. Д.* Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб., 2004. С. 17-85.
14. *Иванова С.А., Алифирова В.М., Семке А.В. и др.* Клиникодиагностическое значение молекул средней массы у больных психическими и неврологическими расстройствами: Пособие для врачей. Томск, 2010. 32 с.
15. *Иванова С. А., Вялова Н. М., Жернова Е. В., Бохан Н. А.* Спонтанный и индуцированный *in vitro* апоптоз лимфоцитов и нейтрофилов у лиц с алкогольной зависимостью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Том. 149. № 2. С. 209-212.
16. *Иванова С. А., Бойко А. С., Бурдовицина Т. Г., Аболонин А. Ф., Асланбекова Н. В., Бохан Н. А.* Активность аминотрансфераз сыворотки крови больных алкоголизмом в динамике фармакотерапии реамберином // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. № 4. С.10-14.
17. *Камышников В. С.* Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. МН.: Беларусь, 2000; 953 с.
18. *Карякина Е. В., Белова С. В.* Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диаг. 2004. № 3. С. 4-8.
19. *Коваленко А. Л.* Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксид-1-(N-метиламино)-D-глюцитоза: Автореф. дисс. ... д. б. н. СПб., 2005. 51 с.
20. *Кожога Т. Г.* Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. М., 2007.

21. Кошкина Е. А., Киржанова В. В., Сидорюк О. В., Григорова Н. И., Ванисова Н. Г. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2011-2012 годах. Статистический сборник. Москва. 2013.
22. Ливанов Г. А., Калмансон М. Л., Сергеев О. В. и др. Коррекция нарушений транспорта кислорода и свободнорадикальных процессов у больных с тяжелыми формами острых отравлений этанолом на фоне хронической алкогольной патологии // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 2. С. 23-27.
23. Ливанов Г. А., Батоцыренов Б. В., Глушков С. И. и др. Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии: Пособие для врачей. СПб., 2004. 44 с.
24. Приказ МЗ РФ от 05.06.2014 № 263 «Об утверждении Концепции модернизации наркологической службы Российской Федерации до 2016 года».
25. Прокопьева В. Д. Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на клеточные мембраны in vitro и in vivo: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. Томск, 2003. 46 с.
26. Семке В. Я., Ветлугина Т. П., Невидимова Т. И., Иванова С. А., Бохан Н. А. Клиническая психонейроиммунология. Томск: Раско, 2003. 300 с.
27. Стояк В. А., Жернова Е. В., Бохан Н. А., Иванова С. А. Кортизол, дегидроэпиандростерон сульфат и их соотношение у больных алкоголизмом // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010. № 4 (61). С. 88-90.
28. Сергеев О. В., Ливанов Г. А. и др. Применение реамберина в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений алкоголем / Источник: <http://medi.ru/doc/a210103.htm>.
29. Сологуб Т. В., Горячева Л. Г., Суханов Д. С., Романцов М. Г. и др. Гепатопротективная активность ремаксолола при хронических поражениях печени (материалы многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) // Клиническая медицина. 2010. № 1. С. 1-4.
30. Суслина З. А., Танащян М. М., Смирнова И. Н. и др. Антиоксидантное и нейротрофическое действие цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Вестник СПб. Гос. Мед. Академ. 2002; 3: 110-114.
31. Суханов Д. С., Коваленко А. Л., Романцов М. Г., Петров А. Ю. и др. Цитопротекторная активность сукцинатсодержащих препаратов на функциональную активность печени в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. № 8. С. 35-39.
32. Суханов Д. С., Саватеева Т. Н. Антиоксидантная активность ремаксолола на модели лекарственного поражения печени // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2008. № 4. С. 127-131.
33. Тархан А. У. Нейропсихологическая диагностика минимальной мозговой дефицитарности у больных с алкогольной зависимостью // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2009. № 1 (Наркология). С. 77-82.
34. Федин А. И., Румянцева С. А., Пирадов М. А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга. Вестник СПб. гос. мед. академ., 2005; 1: 13-19.
35. Хазанов Б. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. № 4. С. 61-64.
36. Цивинский А. Д. Влияние препаратов антиоксидантного типа действия на течение ЧМТ, полученной на фоне интоксикации этанолом: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004. С. 22-26.
37. Чередниченко Н. В., Альтишлер В. Б. Количественная оценка структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом // Вопросы наркологии. 1992. № 3-4. С. 14-17.
38. Шилов В. В., Васильев С. А., Шикалова И. А., Батоцыренов Б. В. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений этанолом на фоне длительного злоупотребления (заповей) // Русский медицинский журнал. 2010. № 18. С. 3-6.
39. Adinoff B., Iranmanesh A., Veldhuis J., Fisher L. Disturbances of the stress response: the role of the HPA axis during alcohol withdrawal and abstinence. Alcohol. Health Res. World. 1998; 22 (1): 67-72.
40. Freund G. Apoptosis and gene expression: perspectives on alcohol-induced brain damage. Alcohol. 1994; 11: 385-387.
41. Halliwell, D. B., Gutteridge, J. M. C. Free Radicals in Biology and medicine. Oxford University Press, 1999; 936 p.
42. Munro C. A., Oswald L. M., Weerts E. M., McCaul M. E., Wand G. S. Hormone responses to social stress in abstinent alcohol-dependent subjects and social drinkers with no history of alcohol dependence: Alcohol. Clin. Exp. Res. 2005 Jul; 29 (7): 1133-1138.
43. Olney J. W., Wozniak D. F., Jevtovic-Todorovic V., Ikonomidou C. Glutamate signaling and the fetal alcohol syndrome. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2001; 7: 267-275.
44. Purdy R. H., Valenzuela C. F., Janak P. H., Finn D. A., Biggio G., Backstrom T. Neuroactive steroids and ethanol. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2005 Jul; 29 (7): 1292-1298.
45. Tyulina O. V., Boldyrev A. A., Huentelman M. J., Johnson P., Prokopieva V. D. Does ethanol metabolism affect erythrocyte hemolysis? // Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease. 2001. T. 1535, N 1. С. 69-77.

# РЕМАКСОЛ®

(REMAXOL®)

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства  
охорони здоров'я України  
21.09.2015 № 614  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/14648/01/01

## Склад:

*діючі речовини:* 1 л розчину містить кислоти янтарної – 5,280 г; меглюміну – 8,725 г; інозину – 2,000 г; метіоніну – 0,750 г; нікотинамід – 0,250 г;  
*допоміжні речовини:* натрію хлорид, натрію гідроксид, калію хлорид, магнію хлорид гексагідрат, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин зі слабким характерним запахом.

**Фармакотерапевтична група.** Гепатотропні засоби. Код АТХ. А05В А.

*Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.* РЕМАКСОЛ® – збалансований інфузійний розчин, який чинить гепатопротекторну дію. Під дією препарату прискорюється перехід анаеробних процесів в аеробні, поліпшується енергетичне забезпечення гепатоцитів, збільшується синтез макроергів, підвищується стійкість мембран гепатоцитів до перекисного окислення ліпідів, відновлюється активність ферментів антиоксидантного захисту. РЕМАКСОЛ®

- знижує цитоліз, що проявляється в зниженні індикаторних ферментів: аспартат-амінотрансфераз, аланінамінотрансфераз;
- сприяє зниженню білірубину і його фракцій, покращує екскрецію прямого білірубину в жовч. Знижує активність екскреторних ферментів гепатоцитів – лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази, сприяє окисленню холестерину в жовчні кислоти;
- не пригнічує цитохроми, що відповідають за метаболізм лікарських препаратів (СYP 1A2, СYP 3A4, СYP 2C9, СYP 2C19, СYP 2D6);
- не скасовує протипухлинну дію цитостатиків (препарати платини, антиметаболіти, алкалоїди), не посилює їх токсичну дію на організм, не стимулює ріст пухлин.

*Фармакокінетика.* При внутрішньовенному краплинному введенні природні компоненти, що входять до складу, включаються в клітинний метаболізм і швидко утилізуються. Продукти метаболізму виводяться з сечею і не накопичуються в організмі.

При внутрішньовенній інфузії зі швидкістю близько 2 мл/хв янтарна кислота утилізується практично миттєво і в плазмі крові не визначається.

Інозин метаболізується в печінці з утворенням глюкуронової кислоти й подальшим її окисненням. У незначній кількості виділяється нирками.

Нікотинамід швидко розподіляється по всіх тканинах, проникає крізь плаценту й у грудне молоко, метаболізується в печінці з утворенням N-метилнікотинамід, виводиться нирками.

При одноразовому інфузійному введенні зі швидкістю 60 крапель на хвилину препарату обсягом 400 мл:

- для кислоти янтарної:  $C_{max}=5,9\pm 0,8$  мкг/мл,  $T_{max}=15,0\pm 00,0$  хв,  $AUC_{0-t}=685,21\pm 144,5$  мкг\*хв/мл,  $C_{max}/AUC_{0-t}=0,009\pm 0,001$  хв-1;
- для інозину:  $C_{max}=173,9\pm 62,9$  нг/мл,  $T_{max}=2,6\pm 0,5$  год,  $AUC_{0-t}=6014,3\pm 2243,2$  нг\*год/мл,  $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0291\pm 0,0019$  год-1;
- для метіоніну:  $C_{max}=5,9\pm 0,8$  мкг/мл,  $T_{max}=2,2\pm 0,2$  год,  $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$  мкг\*год/мл,  $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0418\pm 0,0033$  год-1;
- для S-аденозил-L-метіоніну:  $C_{max}=61,4\pm 9,0$  нг/мл,  $T_{max}=4,0\pm 0,8$  год,  $AUC_{0-t}=142,9\pm 20,6$  нг\*год/мл,  $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0435\pm 0,0091$  год-1;
- для нікотинамід:  $C_{max}=73,1\pm 14,8$  мкг/мл,  $T_{max}=2,6\pm 0,3$  год,  $AUC_{0-t}=2401,4\pm 714,9$  мкг\*год/мл,  $C_{max}/AUC_{0-t}=0,0314\pm 0,0051$  год-1.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Порушення функції печінки внаслідок гострого чи хронічного її пошкодження (токсичні, алкогольні, медикаментозні гепатити);
- Комплексне лікування вірусних гепатитів (додатково до етіотропної терапії).

### **Протипоказання.**

Індивідуальна чутливість до компонентів препарату.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Кислота янтарна, інозин, нікотинамід сумісні з іншими лікарськими засобами.

Інозин при одночасному застосуванні з серцевими глікозидами може попереджати виникнення аритмій, підсилювати позитивну інотропну дію.

При одночасному застосуванні інозину з бета-адреноблокаторами ефект інозину не зменшується. Інозин може посилювати ефекти гепарину, збільшуючи тривалість його дії.

Можливе одночасне застосування з нітрогліцерином, ніфедипіном, фуросемідом, спіронолактоном. Несумісний в одній ємності з алкалоїдами: при взаємодії з ними відбувається відділення основи алкалоїду та утворення нерозчинних сполук. З таніном утворює осад. Несумісний з кислотами та спиртами, солями важких металів. Несумісний з вітаміном В6 (піридоксину гідрохлоридом) через дезактивацію обох сполук.

Зменшує й попереджає побічні ефекти хлорамфеніколу (порушення гемопоезу, неврит зорового нерва).

Сумісний з препаратами, що стимулюють гемопоез, антигіпоксичними засобами, анаболічними стероїдами.

**Особливості застосування.** З обережністю: нефролітіаз, подагра, гіперурикемія.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Протипоказано.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Препарат застосовується тільки в умовах стаціонару. У разі виникнення запаморочення утриматись від керування автотранспортом та іншими механізмами.

**Спосіб застосування та дози:** РЕМАКСОЛ® вводять тільки внутрішньовенно крапельно в добовій дозі від 400 мл до 800 мл протягом 3–12 днів, залежно від тяжкості захворювання. Швидкість введення 40–60 крапель (2–3 мл) на хвилину.

**Діти.** Протипоказано.

**Передозування.** Відомості про передозування препарату відсутні.

### **Побічні реакції.**

При швидкому введенні розчину можлива поява небажаних реакцій (гіперемія шкірних покривів різного ступеня, відчуття жару, подразнення в горлі, сухість у роті), це не потребує відміни препарату. Можливі алергічні реакції у вигляді висипання і свербіжу, які усуваються застосуванням антигістамінних препаратів. До рідкісних небажаних реакцій належать нудота, головний біль і запаморочення.

Через активацію препаратом аеробних процесів в організмі можливе зниження концентрації глюкози і збільшення рівня сечової кислоти в крові.

**Термін придатності.** 3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.** В захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Несумісність.** Не рекомендується змішувати в одному флаконі з іншими лікарськими засобами для внутрішньовенного введення.

**Упаковка.** Флакон скляний по 400 мл, у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Науково-технологічна фармацевтична фірма «ПОЛІСАН» (ТОВ «НТФФ «ПОЛІСАН»), Російська Федерація.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Російська Федерація, 192102, м. Санкт-Петербург, вул. Салова, 72, к. 2, літ. А, т./ф. (812) 710-82-25