

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛИЗМА И РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В. Кукес¹, доктор медицинских наук, профессор,
А. Жестовская¹,
Я. Нарцисов², кандидат физико-математических наук,
Е. Шешегова², кандидат фармацевтических наук,
Е. Тюкина²

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

E-mail: a.s.zhestovskaia@gmail.com

Рассматриваются возможности применения препарата Биотредин® для купирования алкогольного абстинентного синдрома с преобладанием психопатологических и соматических расстройств с целью деактуализации патологического влечения к алкоголю, стабилизации физического и психического здоровья пациентов с алкоголизмом в стадии ремиссии, а также при различных заболеваниях нервной системы.

Ключевые слова: психиатрия-наркология, алкогольный абстинентный синдром, патологическое влечение к алкоголю, центральная нервная система, Биотредин®.

Проблема лечения алкоголизма остается актуальной, несмотря на активные усилия исследователей во многих странах. Помимо случаев острого отравления алкоголем и его различными суррогатами, большую опасность при длительном неумеренном потреблении представляет развитие физической и психической зависимости в виде хронического алкоголизма. Среди большого количества методов его лечения, к сожалению, отсутствуют достаточно эффективные.

Алкогольный абстинентный, или похмельный, синдром (ААС) — явления психического и физического дискомфорта, включающие комплекс расстройств, возникающих вслед за прекращением регулярного употребления алкоголя на фоне выраженного влечения к нему [1].

В настоящее время снижение потребления алкоголя относительно легко достигается препаратами, в той или иной степени обладающими алкогольоподобным эффектом (транквилизаторы, барбитураты, γ -оксимасляная кислота — ГОМК, антигистаминные средства с транквилизирующим действием). Препаратами выбора являются транквилизаторы бензодиазепинового ряда: диазепам, клоразепат (транксен), лоразепам (лорафен, ативан, трапекс и др.), хлордиазепоксид (элениум, хлосепид), оказывающие анксиолитическое (противотревожное), седативное, снотворное, миорелаксирующее, вегетостабилизирующее и противосудорожное действие, а также снотворные средства — нитразепам (берлидорм, нитросан, радедорм, зуноктин и др.), флунитразепам (рогипнол, сомнубене), феназепам [2].

Известно, однако, что такого рода терапия может приводить к формированию токсикоманий, в значительной мере осложняющих течение алкоголизма, а также снижаю-

щих умственную работоспособность. Надежного средства патогенетической фармакотерапии алкоголизма до настоящего времени не создано. Лекарственные препараты используют либо для купирования явлений абстиненции, либо для выработки негативной условно-рефлекторной реакции на алкоголь. В последнем случае по специальной методике назначают рвотные средства (апоморфин, эметин), препараты, меняющие метаболизм алкоголя в организме (дисульфирам, метронидазол, цианамид, фуразолидон). Дисульфирам (Тетурам, Антабус, Эспераль) широко применяется в клинике в качестве сенсibiliзирующего к алкоголю средства. Считается, что препарат способен подавлять активность альдегиддегидрогеназы и эффективно повышать в крови и тканях концентрацию ацетальдегида — одного из ключевых медиаторов индуцированных алкоголем повреждений [3]. Несмотря на то, что после приема дисульфирама алкогольная реакция может приводить к тяжелым для больного изменениям в деятельности организма, мы, по мнению специалистов, обойтись без сенсibiliзирующего лечения сегодня не можем.

Нормальную деятельность нервной системы человека обеспечивают аминокислоты и витамины; большинство из них не синтезируются в организме и должны поступать извне [5]. Одной из таких незаменимых аминокислот является треонин, положительно воздействующий на функциональное состояние печени, сердечно-сосудистой и иммунной систем. Треонин активно участвует в синтезе белков (способствуя укреплению костной ткани), катаболизме жиров и жирных кислот (обеспечивает их включение в последующие метаболические процессы), образовании аминокислот глицина и серина, участвующих в белковом синтезе, что улучшает структуру мышечной ткани, в том числе миокарда. Треонин является необходимым компонентом синтеза коллагена, эластина, разнообразных антител [6].

Ключевую роль в процессах функционирования головного мозга человека играет серинтреонинкиназа, обеспечивающая восприятие многих воздействий на нейрон и трансформацию внешних сигналов в стимулы, регулирующие процессы развития нервной ткани и нейродегенерации [7]. Треонин играет большую роль в функционировании ряда нейротрансмиттерных систем в ЦНС, в частности рецепторов глутамата [8].

Важно отметить, что метаболические эффекты треонина опосредованно (через синтез ряда соединений, участвующих в функционировании ЦНС, в частности в регуляции обмена нервных импульсов между нейронами) влияют на процессы консолидации памяти и усвоения информации. Оказывает он и антидепрессивное действие. Большая часть треонина сразу после поступления в организм подвергается метаболизму. Треонин и витамин B_6 быстро всасываются при сублингвальном применении и поступают в нейроны мозга. При содействии пиридоксина гидрохлорида (B_6) треонин участвует в последовательности химических реакций, вследствие которых образуются аминокислота глицин. При восполнении пула глицина в головном мозге усиливаются процессы активного внутреннего торможения без подавления функциональной активности нейронов.

Витамины группы В широко применяются в клинической практике благодаря своим разнообразным метаболическим эффектам, в том числе реализующимся в ткани ЦНС и периферической нервной системы. Пиридоксин (витамин B_6) в качестве кофермента принимает участие в реакциях декарбоксилирования и трансминирования ами-

нокислот в различных тканях, в том числе периферической нервной системы [9]. Во многих случаях прием пиридоксина способствует нормализации обмена веществ, оказывает стимулирующее влияние на протекание в нервной ткани репаративных процессов в условиях повреждения, например, способствует восстановлению проведения импульса по поврежденным нервным волокнам [10, 11]. Есть сведения, что при дефиците пиридоксина в организме человека возникают различные нарушения метаболизма на уровне не только периферической нервной системы, но и структур головного мозга. По данным ряда исследований, дефицит пиридоксина может быть одной из причин развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности [12]. Показано [13], что суточная экскреция с мочой продуктов метаболизма пиридоксина тесно связана с обменом моноаминов, а в соответствии с современными взглядами именно нарушения адренергической нейротрансмиссии лежат в основе формирования синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Более того, получены данные о том, что длительное (на протяжении нескольких лет), систематическое применение пиридоксина способствует смягчению течения заболевания.

Принимая во внимание совместное участие пиридоксина и треонина во многих метаболических процессах и синергетическое воздействие на ткани головного мозга, целесообразно их одновременное применение [14].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат Биотредин®, который выпускается в виде таблеток для подъязычного применения. Препарат содержит 100 мг треонина и 5 мг витамина В₆. Треонин при участии пиридоксина распадается на аминокислоту глицин и ацетальдегид. Дальнейшие превращения ацетальдегида и глицина происходят независимо. Важным аспектом метаболизма ацетальдегида является его превращение в ацетил-СоА — субстрат цикла трикарбоновых кислот. Таким образом, увеличение его концентрации способствует активации работы цикла Кребса и образованию аденозинтрифосфата. Глицин, в свою очередь, активизирует работу дыхательной цепи митохондрий, улучшает биоэнергетику клеток и совместно с ацетальдегидом участвует во многих метаболических процессах.

Сублингвальное применение комбинации треонина и пиридоксина обеспечивает быстрое и эффективное воздействие на ЦНС. Свойство препарата Биотредин® усиливать процессы активного внутреннего торможения и одновременно функциональную деятельность клеток обуславливает следующие его фармакологические эффекты:

- усиление концентрации внимания и повышение умственной работоспособности;
- усиление волевого посыла для выполнения задания;
- уменьшение психоэмоционального напряжения, улучшение настроения;
- улучшение краткосрочной и долгосрочной памяти;
- снижение патологического влечения к алкоголю и явлений токсикомании.

При хроническом алкоголизме за счет избыточного поступления этанола в организме образуется и избыточное количество ацетальдегида, постоянно поддерживаемое на определенном уровне за счет частого употребления алкоголя. Организм перестает вырабатывать ацетальдегид самостоятельно, однако в норме он постоянно присутствует в крови в количестве 0,19 нмоль, и если не употреблять алкоголь, то происходит своеобразная «ломка». Биотредин®

восполняет нехватку ацетальдегида и уменьшает проявления синдрома похмелья.

Препарат назначают:

- лицам, злоупотребляющим алкоголем;
- при выявлении патологического влечения к алкоголю, сочетающегося с аффективными (раздражительность, пониженное настроение, внутренний дискомфорт), сенсорными (чувство голода) и идеаторными («мысли об алкоголе») расстройствами;
- при абстинентном синдроме, обусловленном резкой отменой употребления алкоголя;
- для поддержания ремиссии у пациентов, отказавшихся от употребления алкоголя [15].

Нами проведено исследование с участием 547 больных хроническим алкоголизмом II–III стадии. Пациенты принимали препарат в таблетках под язык или в виде порошка после измельчения таблетки в дозе 0,1–0,4 г на 1 прием, общая суточная доза не превышала 0,3–1,2 г.

У большинства пациентов абстинентный синдром носил развернутый характер, т.е. в его структуру входили соматические, неврологические и психопатологические расстройства. Оценивая эффективность действия препарата Биотредин® при указанном состоянии, можно отметить, что в большинстве случаев эффект наблюдался уже в первые часы после его приема.

Прием препарата Биотредин® через 12–18 ч после депривации (0,1–0,3 г), как правило, отчетливо ощущается пациентами. Они отмечают появление чувства жара, сонливости, «опьянения», легкого головокружения. У отдельных пациентов наблюдаются покраснение лица, обильное потоотделение, уменьшение тремора верхних конечностей. При отрицательной пробе, как правило, основная симптоматика ААС практически отсутствует. При ААС тяжелой и среднетяжелой степени выраженности в первые 12–18 ч при приеме только препарата Биотредин® полного купирования ААС не достигается. Вместе с тем прием препарата Биотредин® позволяет существенно уменьшить дозу транквилизаторов или избежать их применения.

Предполагается, что реакция на прием препарата Биотредин® свидетельствует о явлениях «сухой абстиненции», которая и может провоцировать тягу к спиртному. Всем пациентам, у которых наблюдается положительная реакция в период ремиссии, проводился курс лечения препаратом в течение 7–10 дней. Наблюдение продемонстрировало, что прием препарата такими курсами существенно удлиняет ремиссию. Кроме того, у некоторых пациентов появлялся определенный навык приема препарата Биотредин®: при выраженном желании «выпить» прием 2–3 таблеток препарата снимал такую потребность, одновременно принося ощущение расслабленности и покоя. В первые часы после приема препарата пациенты отмечали исчезновение тяжести в груди, облегчение дыхания, «просветление» в голове, исчезали чувство страха и напряженность, появлялись внутреннее спокойствие, сонливость, аппетит.

Как правило, на 2–3-и сутки у пациентов в случае прекращения запоя проявлялась аффективная несдержанность — гневливость и раздражительность на фоне слабости и нежелания что-либо делать. Прием препарата Биотредин®, по оценкам самих пациентов и их родственников, в значительной степени уменьшал эти явления. При сравнении эффективности терапии препаратом Биотредин® и традиционно применяемыми (галоперидол + амитриптилин + реланиум) было показано преимущество терапии препара-

том Биотредин®, особенно отчетливо проявлявшееся уже на 3–4-й день. В меньшей степени препарат воздействовал на неврологическую симптоматику, проявления которой отмечались на протяжении всего курса лечения. Однако такие симптомы, как тяжесть и боли в голове, проходили уже к концу 2-х суток.

Особое внимание обращали на способность Биотредина® оказывать влияние на патологическое влечение пациентов к алкоголю. Выделяли несколько вариантов актуализации указанного влечения. В аффективной сфере: неустойчивость настроения, повышенная раздражительность, ранимость, истощаемость, беспричинная тревога, внутренняя напряженность, пессимизм, неверие в свои силы, нарушение сна. Актуализация влечения проявлялась в виде ощущений физического дискомфорта: общего недомогания, неприятных физических ощущений, мигрирующих болей, обострения ранее имевшихся хронических заболеваний. Кроме того, наблюдались снижение интереса к прежним увлечениям, более частое курение, употребление крепкого кофе, чая; беспричинный уход на длительное время из дома и бесцельное хождение по городу. В большинстве случаев все эти явления сопровождались различного рода вегетативными проявлениями: потливостью, гиперестезией, жаждой, тремором.

На фоне приема препарата Биотредин® пациенты отмечали значительное улучшение физического состояния и сна, уменьшение тревоги, раздражительности, напряженности, восстановление уверенности в собственных силах. Они признавали целесообразность и необходимость лечения, выражали свою заинтересованность в нем, посещали психотерапевтические сеансы, отмечали способность к переживанию положительных эмоций и восприимчивость к юмору. Уже через 1–2 дня после начала приема препарата Биотредин® большинство пациентов отметили полное исчезновение патологического влечения к алкоголю, а его возобновление было связано с какой-либо внешней ситуацией. Некоторые пациенты отмечали безразличие к ранее предпочитаемому спиртовому напитку.

Значительный терапевтический эффект препарата Биотредин® наблюдался у пациентов с сенсорным вариантом актуализаций патологического влечения к алкоголю. Уже через 30–60 мин после приема препарата они отмечали улучшения состояния — снижение слабости, разбитости, исчезновение мыслей об алкоголе, появление чувства расслабленности и успокоения, возникновение чувства голода. Утоление голода после принятия пищи вызывало ощущение физического и психического комфорта. На следующий день, со слов пациен-

тов, прежних ощущений не было, оставалось смутное чувство пережитой неприятности.

Менее выраженным терапевтический эффект препарата был у больных с преобладанием физического дискомфорта в структуре патологического влечения, пациенты оценивали свое состояние как «спокойное».

На 4–5-й день от начала приема препарата 40–50% пациентов отмечали снижение или полное исчезновение патологического влечения к алкоголю (в контрольных группах — не более 10–16%).

У пациентов, которые помимо алкоголя злоупотребляли табакокурением, после приема препарата Биотредин® резко уменьшилось желание курить.

Анализ результатов проведенного клинического изучения действия препарата Биотредин® показал его эффективность в качестве средства, купирующего алкогольный абстинентный синдром с преобладанием психопатологических и соматических расстройств, а также средства, направленного на дезактуализацию патологического влечения к алкоголю и стабилизацию физического и психического состояния больных алкоголизмом в стадии ремиссии. В ходе клинического исследования побочных эффектов препарата или привыкания к нему не обнаружено.

В настоящее время изучаются возможности применения препарата и при различных заболеваниях ЦНС. По данным исследования, в котором изучалось одновременное применение препаратов Биотредин®, Лимонтар® (лимонная кислота + янтарная кислота) и Глицин в сочетании с базисным лечением в группе больных острым ишемическим инсультом наблюдали статистически значимое увеличение числа выживших пациентов и уменьшение выраженности очаговой неврологической симптоматики с первоочередным восстановлением двигательных функций [16].

Применение препарата Биотредин® у новорожденных с явлениями гипоксии и ишемии головного мозга способствовало его восстановлению [17]. По мере взросления дети не отставали в развитии от сверстников, несмотря на перенесенное повреждение головного мозга: различия по сравнению с контрольной группой (дети, не получавшие указанное лечение) были статистически незначимыми.

Как свидетельствует клиническая практика, Биотредин® хорошо переносится пациентами. Зарегистрированные побочные эффекты — редко возникающие головокружение, повышенное потоотделение, аллергические реакции (непереносимость витамина В₆).

Противопоказаниями к применению препарата Биотредин® являются алкогольное опьянение, одновремен-

КОНТРОЛЬ НАД ЗАВИСИМОСТЬЮ!



ПОЗВОЛЯЕТ:

- Нормализовать уровень содержания эндогенного ацетальдегида
- Уменьшить явление алкогольного абстинентного синдрома
- Снизить влечение к алкоголю
- Улучшить память и внимание
- Справиться со стрессом

▶▶▶▶▶ показаны к применению

- Хронический алкоголизм при актуализации патологического влечения к алкоголю, сочетающегося с аффективными, сенсорными и идеаторными нарушениями
- Для выявления скрытого влечения к алкоголю
- Алкогольный абстинентный синдром
- Сниженная умственная работоспособность и концентрация внимания
- Злоупотребление алкоголем
- Поддержание ремиссий

ный прием лекарственных средств, угнетающих функциональную активность ЦНС (анксиолитики, антипсихотические средства, антидепрессанты, снотворные препараты и пр.), а также повышенная чувствительность к витамину В₆. Применение препарата не противопоказано беременным и кормящим грудью женщинам.

Биотредин® выпускают в форме сублингвальных таблеток для рассасывания. Перед приемом их можно измельчить. Режим дозирования – по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 3–10 дней. При необходимости курс повторяют 3–4 раза в год и более. Пациентам, злоупотребляющим алкоголем, назначают 1–3 таблетки 2–3 раза в день в течение 4–5 дней. В случае необходимости курс повторяют 5–10 раз в год.

При купировании ААС: в 1-е сутки – по 1–4 таблетки 3–4 раза (суточная доза – 3–16 таблеток); на 2-е сутки и далее – по 1–2 таблетки 2–3 раза в день (суточная доза – 3–6 таблеток) в течение 21–28 дней. Курс может быть сокращен до 10–14 дней.

В период ремиссии для выявления скрытого влечения к алкоголю принимают 2–3 таблетки Биотредина® натощак. Появление в течение 10–20 мин легкого головокружения, успокаивающего эффекта, покраснения лица, потоотделения свидетельствует о наличии скрытого влечения к алкоголю. В таком случае рекомендуется 5–10-дневный курс препарата Биотредин®: 1–2 таблетки 2–3 раза в день вместе с глицином (100 мг сублингвально за 10–15 мин до приема препарата Биотредин®) [15].

Представленные данные позволяют рассматривать Биотредин® в качестве препарата, обладающего значительными перспективами применения при различных заболеваниях ЦНС, купирующего ААС с преобладанием психопатологических и соматических расстройств, а также средства, направленного на дезактуализацию патологического влечения к алкоголю и стабилизацию физического и психического состояния больных алкоголизмом в стадии ремиссии.

Литература

1. Афанасьев В.В. Алкогольный абстинентный синдром. Монография / Интермедика, 2002.
2. Москвичев В.Г. Диагностика и лечение алкогольного абстинентного синдрома // Лечащий врач. – 2004; 03/04: 70–3.
3. Островский Ю.М. и др. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя / Минск: Наука и техника, 1988; 233 с.
4. <http://biotredin.ru/>
5. Cooper J. Nutrition and the brain: what advice should we give? // Neurobiol. Aging. – 2014; 35 (Suppl. 2): 79–83.

6. Умарова Х.Я., Чугунов А.В., Казаков А.Ю. Применение Биотредина в практике невролога // Доктор.Ру. – 2014; 6–1 (94): 49–52.

7. Takei N., Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development // Front. Mol. Neurosci. – 2014; 7: 28–33.

8. Rehberg K., Kliche S., Madencioglu D. et al. The serine/threonine kinase Ndr2 controls integrin trafficking and integrindependent neurite growth // J. Neurosci. – 2014; 34 (15): 5342–54.

9. Hankey G., Ford A., Yi Q. et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis // Stroke. – 2013; 44 (8): 2232–9.

10. Caram-Salas N., Reyes-Garcia G., Medina-Santillán R. et al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone // Pharmacology. – 2006; 77 (2): 53–62.

11. Kuwabara S., Nakazawa R., Azuma N. et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients // Intern. Med. – 1999; 38 (6): 472–5.

12. Dolina S., Margalit D., Malitsky S. et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) as a pyridoxine-dependent condition: urinary diagnostic biomarkers // Med. Hypotheses. – 2014; 82 (1): 111–6.

13. Pangliinan P., Giacchetti-Argento A., Shellhaas R. et al. Neuropharmacology in pediatric brain injury: a review // PMR. – 2010; 2 (12): 1127–40.

14. Tazoe M., Ichikawa K., Hoshino T. Biosynthesis of vitamin B6 in Rhizobium: in vitro synthesis of pyridoxine from 1-deoxy-D-xylulose and 4-hydroxy-L-threonine // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2002; 66 (4): 934–6.

15. Государственный реестр лекарственных средств. Биотредин. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 01.03.2014).

16. Гусев Е.И., Комиссарова И.А., Алферова В.В. и др. Опыт применения метаболитного комплекса препаратов Глицин, Биотредин, Лимонтар в терапии ишемического инсульта // Terra Medica. – 2001; 4: 37–8.

17. Джумагазиев А.А., Белопасов В.В., Рахимова Л.Р. Применение метаболитов у детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС. VII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» / М., 2000; с. 346.

METABOLIC AGENTS IN THE TREATMENT OF ALCOHOLISM AND DIFFERENT CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES

Professor V. Kukes¹, MD; A. Zhestovskaya¹, Ya. Nartsissov², Candidate of Physicomathematical Sciences; E. Sheshegova², Candidate of Pharmaceutical Sciences; E. Tyukina²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Research Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, Moscow

The paper considers the possibilities of a threonine and pyridoxine combination used to treat different central nervous system diseases, as well as Biotredin® to relieve alcohol withdrawal syndrome with a predominance of psychopathological and somatic disorders for disactualization of pathological alcohol craving and for physical and mental stabilization in alcoholics in remission.

Key words: psychiatry-narcology, central nervous system diseases, alcohol withdrawal syndrome, Biotredin®.