

ЦИТОФЛАВИН В ДЕТОКСИКАЦИИ БОЛЬНЫХ, ЗАВИСИМЫХ ОТ АЛКОГОЛЯ

К. А. АРТЕМЧУК, докт. мед. наук А. И. МИНКО, докт. мед. наук И. В. ЛИНСКИЙ,
канд. мед. наук В. Н. КУЗЬМИНОВ, канд. мед. наук Е. С. САМОЙЛОВА, В. В. ГОЛОЩАПОВ

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

Представлен сравнительный анализ результатов комплексной детоксикации пациентов, зависимых от алкоголя, с применением цитофлавина. Установлено, что цитофлавин ускоряет обратное развитие таких проявлений синдрома отмены алкоголя, как артериальная гипертензия, тахикардия, тошнота, рвота, тремор, потливость, тяжесть в голове и головная боль. Сделан вывод об эффективности и безопасности цитофлавина при комплексной детоксикации больных, зависимых от алкоголя.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, детоксикация, цитофлавин, эффективность, безопасность.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более 90% жителей планеты употребляют алкогольные напитки, причем не менее 40% делают это ежемесячно, что сопряжено с высоким риском появления проблем со здоровьем. Около 10% мужчин и 3–5% женщин принимают алкоголь ежедневно. Кроме характерных изменений в головном мозге, чрезмерное употребление алкоголя вызывает многочисленные нарушения в работе практически всех систем организма, приводит к возникновению полиорганной патологии. Поэтому неудивительно, что в большинстве стран мира болезни, связанные с употреблением алкоголя, находятся на 3–4-м месте среди причин смерти [1, 2]. Актуальна проблема алкогольной зависимости и для Украины. Только на диспансерном наркологическом учете в нашей стране на 01.01.2007 г. состояло 628 379 чел. или 1344,1 пациентов на 100 тыс. населения [3].

Синдром зависимости от алкоголя — это психопатологическая ипостась состояния хронической интоксикации. Неслучайно лечение таких больных начинается с ликвидации метаболических последствий длительного воздействия этанола на организм пациента. В этой связи привлекает внимание препарат цитофлавин, спектр действия которого, как представляется, вполне соответствует задачам начального этапа лечения больных, зависимых от алкоголя, — детоксикации. Цитофлавин, производимый научно-технологической фармацевтической фирмой «ПОЛИСАН» (Российская Федерация), — это прозрачный раствор, каждый миллилитр которого содержит 100 мг янтарной кислоты, 10 мг никотинамида, 20 мг рибоксина (инозина), 2 мг рибофлавина мононуклеотида (рибофлавина), а также вспомогательные вещества: N-метилглюкамин (меглюмин), натрия гидроксид и воду для инъекций. Выпускается в виде раствора для инъекционного внутривенного введения.

Цитофлавин улучшает коронарный и мозговой кровоток, активизирует метаболические

процессы в центральной нервной системе, снижает рефлекторные нарушения, расстройства чувствительности и восстанавливает интеллектуально-мнестические функции мозга. Его применяют для лечения острого нарушения мозгового кровообращения; дисциркуляторной (сосудистой) энцефалопатии 1–2-й стадии и последствий нарушений мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга); токсичной и гипоксической энцефалопатии при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах вследствие наркоза. У взрослых цитофлавин применяется исключительно внутривенно медленно-капельно в разведении на 100–200 мл 5–10% раствора глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида 1–2 раза в сут с интервалом между введениями 8–12 ч на протяжении 5 дн.

Фармакологические свойства цитофлавина позволяют предполагать, что он может быть полезен при назначении зависимым от алкоголя пациентам на этапе детоксикации.

Целью настоящей работы была оценка эффективности и безопасности препарата цитофлавин в комплексной терапии больных алкоголизмом на этапе купирования синдрома отмены алкоголя.

Открытое сравнительное клиническое исследование проводилось в параллельных группах без плацебо-контроля. В исследование были включены 60 пациентов, которым в соответствии с критериями МКБ-10 был поставлен диагноз «синдром отмены алкоголя» (F-10.3). Все больные планово госпитализировались в отделения Харьковской городской клинической наркологической больницы № 9 (клинической базы Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (ИНПН АМНУ), г. Харьков). При госпитализации пациенты случайным образом включались в одну из двух исследовательских групп (30 пациентов — основная группа и 30 пациентов — контрольная группа). Пациенты основной группы получали стандартную терапию вместе с терапией цитофлавином, пациенты контрольной группы — только стандартную

терапию. Общая продолжительность исследования в обеих группах сравнения составила 10 дн. На протяжении этого периода имели место 7 встреч каждого пациента со своим исследователем (визитов), при этом: визит № 1 был посвящен скринингу (предварительному исследованию с назначением даты госпитализации); ежедневные визиты № 2–6 (1-й – 5-й дни лечения соответственно) и завершающий визит № 7 охватывали период купирования синдрома отмены алкоголя и острых постинтоксикационных расстройств. Необходимо уточнить, что термин «визит», используемый в лексике клинических испытаний, в данном тексте

условен, так как пациенты на протяжении всего периода наблюдений находились в стационаре.

Средние значения возраста, массы тела и некоторых показателей алкогольного анамнеза у больных основной и контрольной групп на момент начала исследования представлены в табл. 1, данные которой указывают на то, что выделенные группы сравнения являются вполне сопоставимыми по основным параметрам и, следовательно, пригодными для компаративного анализа результатов стандартного и исследуемого видов лечения.

Схема детоксикационной терапии больных, зависимость от алкоголя, носила комплексный характер (табл. 2).

Таблица 1

Средние значения возраста, массы тела и некоторых показателей алкогольного анамнеза у больных основной и контрольной групп на момент начала исследования

Показатель	Средние величины (M±m)	
	Основная группа, n = 30	Контрольная группа, n = 30
Возраст, лет	40,60±1,680	41,73±1,793
Масса тела, кг	74,93±1,246	75,80±1,282
Общий стаж алкоголизации (эпизодической + систематической), лет	13,63±0,653	13,87±0,645
Стаж систематической алкоголизации, лет	11,47±0,753	11,60±0,556
Попытки прекратить алкоголизацию, всего	4,10±0,337	4,37±0,364
Попытки прекратить алкоголизацию, с ремиссией	1,67±0,154	2,10±0,251
Суммарная длительность всех ремиссий, лет	2,58±0,289	2,73±0,353
Соотношение суммарной длительности всех ремиссий к стажу систематической алкоголизации	0,23±0,026	0,22±0,023
Длительность периода с момента окончания последней ремиссии до момента госпитализации, мес.	14,23±1,576	11,46±0,976
Суточная доза алкоголя, г абс. этанола	218,6±17,726	215,0±16,718
Кратность употребления алкоголя (в течение суток)	2,27±0,214	2,39±0,240

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

Таблица 2

Схемы комплексной терапии в группах сравнения на этапах лечения

Тип терапии (препараты, дозы, режим введения)	Основная группа	Контрольная группа
Стандартная (фоновая) терапия: внутривенно капельно: NaCl 0,9% до 1200 ml + MgSO ₄ 25% до 30 ml + Vit B ₁ /B ₆ до 10 ml + KCl 10% до 10 ml; внутримышечно: пирогенал — 25–100 мкг и унитиол — 5% — 5,0 мл; перорально: пирроксан — по 0,03 (2 табл.) 4 раза в день; нейровитан — по 1 табл. 3 раза в день, гидазепам по 0,05 утром и по 0,1 днем и вечером, карбамазепин по 200 мг 2 раза в день; рациональная психотерапия (по 20 мин ежедневно).	+	+
Исследуемая терапия: внутривенно капельно: цитофлавин по 10 мл, разведенный в 200 мл NaCl 0,9% 1 раз в день	+	–

Примечание. «+» данный вид терапии применяется; «–» данный вид терапии не применяется.

Для оценки текущего состояния пациентов и, соответственно, эффективности и переносимости лечения применялся комплекс клинических, психометрических и лабораторных методов исследования.

Клинико-психопатологический метод был основным в оценке состояния больных на протяжении исследования. Интерпретация данных, полученных с помощью других методов, осуществлялась в процессе сопоставления с результатами клинико-психопатологического исследования, которое проводилось в соответствии с критериями Международной классификации болезней десятого просмотра (МКБ-10) [4]. На протяжении лечения больные обеих групп ежедневно проходили тест на присутствие паров алкоголя в выдыхаемом воздухе (алко-тест). Для мониторинга синдрома отмены алкоголя осуществлялся ежедневный контроль витальных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений (ЧСС), температура тела и т. п.) и четырехкратная (при поступлении, а также на 3-й, 5-й и 10-й дни лечения) оценка выраженности абстинентных явлений при помощи скрининг-теста CIWA-Ag [5, 6]. Дважды, при поступлении и на 10-й день наблюдения, оценивалась интенсивность и структура патологического влечения к алкоголю (ПВА) при помощи глоссария Н. В. Чередниченко и В. Б. Альшулера [7]. Обработка полученных данных велась методами математической статистики (дисперсионный, корреляционный, регрессионный анализ) [8, 9] на ПЭВМ с помощью программ SPSS 15.0 и Excel.

Изменения показателей гемодинамики — систолического артериального давления (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС, а также температуры тела ($t^{\circ}\text{C}$) — являются важнейшими объективными проявлениями того мощного гомеостатического стресса, которым, по сути, всегда

является переход от систематической алкоголизации к трезвости (рис. 1, 2).

Не сложно заметить, что изменения всех упомянутых физиологических параметров носят однотипный характер. Сначала (с 1-го по 3-5-й визит) наблюдается их возрастание, затем (с 3-го по 7-й визит) — снижение. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что на этапе купирования синдрома отмены у пациентов, получавших стандартную терапию вместе с терапией цитофлавином (основная группа), нормализация показателей гемодинамики наступала существенно раньше (рис. 1а, 1б и 2а), чем у пациентов, получавших только стандартную терапию (контрольная группа).

В результате с 3-го по 7-й визит показатели гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) оказались в основной группе достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной (рис. 1а, 1б и 2а). Температура тела с той же достоверностью у пациентов обеих групп на всем протяжении исследования не отмечалась. Из приведенных данных следует, что цитофлавин на этапе купирования синдрома отмены алкоголя существенно уменьшает силу гомеостатического стресса, связанного с переходом от систематической алкоголизации к трезвости, что проявляется ускоренной нормализацией показателей гемодинамики.

Различные проявления синдрома отмены алкоголя, учитываемые скрининг-тестом CIWA-Ag (тошнота и/или рвота, тактильные расстройства, зрительные расстройства, слуховые расстройства, тремор, пароксизмальный пот, тревога, головная боль и/или тяжесть в голове, возбуждение, нарушение ориентировки и помрачение сознания), достигают максимальной степени выраженности на момент визита № 4 (3-й день прекращения алкоголизации), а затем начинают уменьшаться (табл. 3).

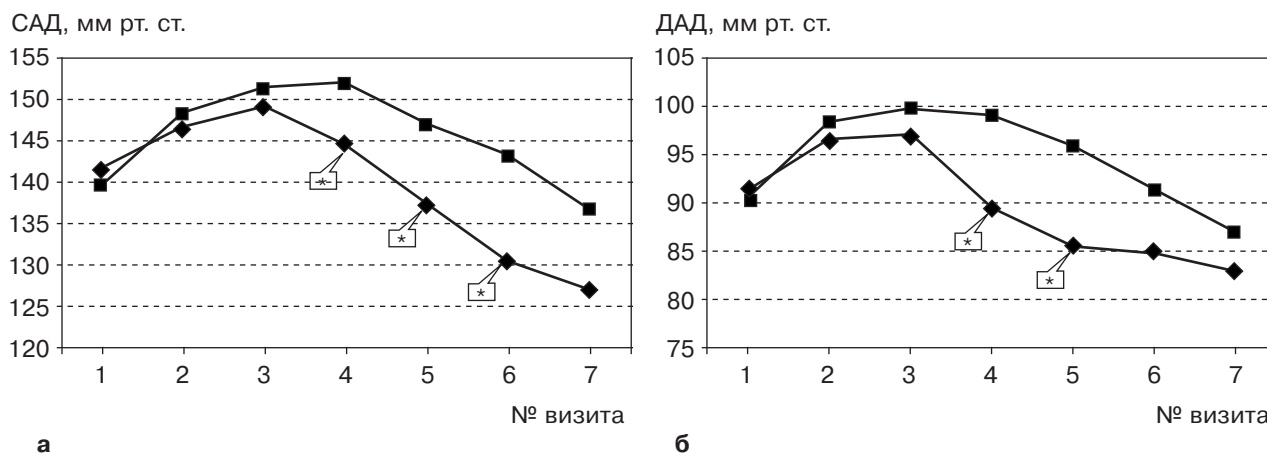


Рис. 1. Динамика усредненных величин систолического (а) и диастолического артериального давления (б) у больных основной и контрольной групп (* $p < 0,05$):

◆ — основная группа; ■ — контрольная группа

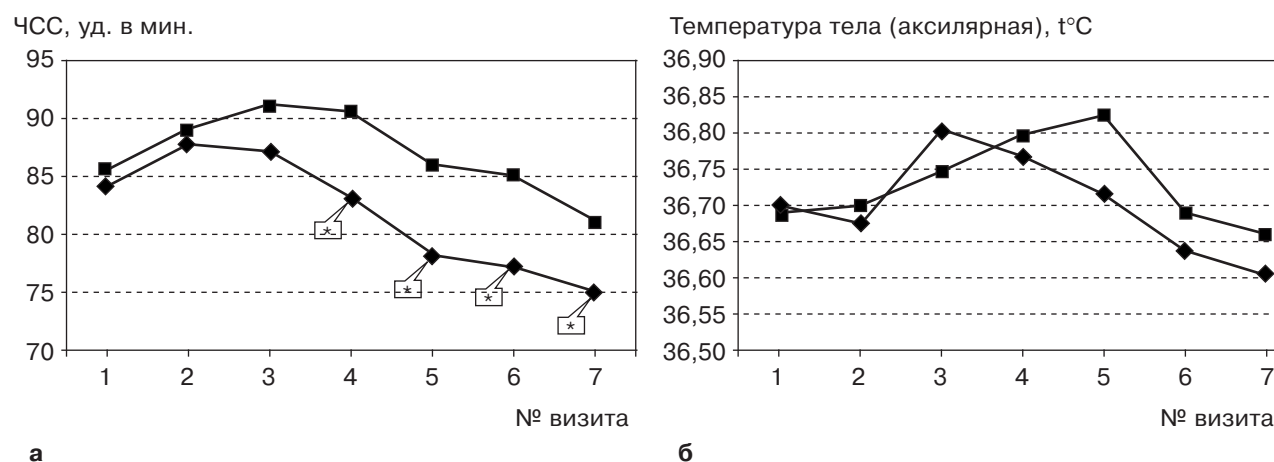


Рис. 2. Динамика усредненных величин частоты сердечных сокращений (а) и температуры тела (б) у больных основной и контрольной групп (* $p < 0,05$):

◆ — основная группа; ■ — контрольная группа

При этом в основной группе больных редукция некоторых симптомов синдрома отмены наступала быстрее, чем в контрольной, что проявилось в достоверно ($p < 0,05$) меньших степенях выраженности: тошноты или рвоты (визит № 4), тремора (визиты № 4–6), пароксизмального пота (визиты № 4–6), тяжести в голове или головной боли (визиты № 4–6), и, как следствие, тяжести синдрома отмены алкоголя в целом (визиты № 4–6). Поскольку на этапе купирования синдрома отмены основная группа отличалась от контрольной только тем, что в ней, помимо стандартной терапии, применялся цитофлавин, то ускоренную редукцию упомянутых выше симптомов и синдрома отмены алкоголя в целом следует считать обусловленными действием именно этого препарата.

ПВА является стержневым симптомом синдрома зависимости от этого психоактивного вещества. Именно ПВА становится основной причиной алкогольных эксцессов во время лечения и рецидивов алкоголизации в посттерапевтическом периоде.

На протяжении 10 дн наблюдения интенсивность ПВА заметно снизилась, что легко объяснить купированием тягостных явлений синдрома отмены алкоголя. Наряду с общими чертами в характере редукции ПВА были обнаружены достоверные различия между группами сравнения. При покомпонентном сравнительном анализе было установлено, что в основной группе выраженность всех составляющих (расстройств аппетита, сновидений, мимических реакций) вегетативного компонента ПВА на 10-й день лечения оказалась достоверно меньшей, чем в контрольной группе (табл. 4). Эти различия можно считать результатом действия данного препарата.

Соблюдение режима трезвости пациентами оценивали при каждом их визите по результатам алко-теста, а также путем ретроспективного

anamnestического анализа периода, прошедшего с момента каждого предыдущего визита. Динамика количества лиц, имевших алкогольные эксцессы на протяжении лечения, по данным положительных результатов алко-теста во время визитов представлена на рис. 3. При вычислении относительных величин учитывалось уменьшение численности групп в ходе лечения.

Можно видеть, что первые алкогольные эксцессы начались еще на этапе купирования синдрома отмены, в госпитальных условиях (визит № 6 или 5-й день с момента начала лечения). При этом их частота в контрольной группе была несколько выше, чем в основной, что, возможно, объясняется способностью цитофлавина подавлять вегетативный компонент ПВА. Впрочем, указанные выше различия между группами сравнения в частоте алкогольных эксцессов не были статистически значимыми, поэтому данное предположение нуждается в дальнейшей проверке.

Таким образом, в результате исследования была установлена эффективность применения цитофлавина при детоксикационной терапии больных, зависимых от алкоголя.

Цитофлавин ускоряет обратное развитие таких проявлений синдрома отмены алкоголя, как артериальная гипертензия, тахикардия, тошнота, рвота, тремор, потливость, тяжесть в голове и головная боль. При этом достоверно ($p < 0,05$) снижается интегральный показатель тяжести алкогольной абстиненции по шкале CIWA-Ar (к 5-му дню лечения — на 31,35% по сравнению с той же комплексной фармакотерапией, но без цитофлавина).

Этот препарат способствует редукции патологического влечения к алкоголю за счет достоверного ($p < 0,01$) снижения интенсивности его вегетативного компонента (к 5-му дню лечения — на 45,64%).

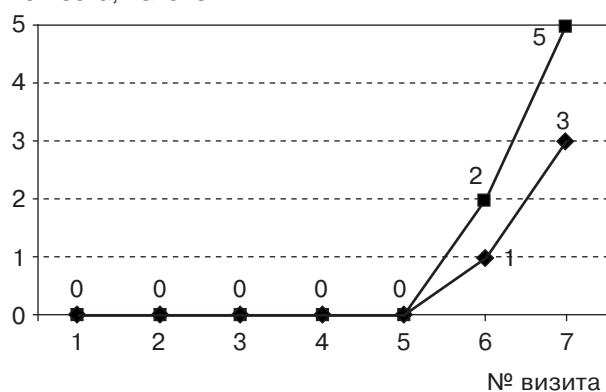
Таблица 3

Динамика усредненных результатов скрининг-теста CIWA-Ag на протяжении купирования синдрома отмены алкоголя

Проявления (симптомы) синдрома отмены алкоголя	Средняя степень выраженности в балах (M±m)			
	1-й визит (1-й день)	4-й визит (3-й день)	6-й визит (5-й день)	7-й визит (10-й день)
<i>Основная группа</i>				
Тошнота или рвота	0,33±0,09	0,83±0,22	0,45±0,14	0,00±0,00
Тактильные расстройства	0,43±0,09	1,45±0,23	0,90±0,15	0,00±0,00
Зрительные расстройства	2,13±0,16	2,76±0,13	2,38±0,15	0,34±0,09
Слуховые расстройства	2,23±0,16	2,59±0,15	2,45±0,15	0,34±0,09
Тремор	3,13±0,10	3,62±0,22	2,62±0,22	0,38±0,09
Пароксизмальный пот	2,73±0,23	2,76±0,17	1,76±0,17	0,62±0,09
Тревога	2,80±0,20	3,97±0,21	2,48±0,13	1,38±0,09
Нарушение ориентировки и помрачение сознания	0,07±0,05	0,34±0,09	0,10±0,06	0,00±0,00
Головная боль, тяжесть в голове	0,20±0,07	0,38±0,14	0,10±0,06	0,31±0,09
Возбуждение	0,33±0,09	0,66±0,17	0,41±0,09	0,24±0,08
Всего	14,40±0,58	19,34±0,87	13,66±0,78	3,62±0,17
<i>Контрольная группа</i>				
Тошнота или рвота	0,27±0,08	1,67±0,23	0,80±0,20	0,00±0,00
Тактильные расстройства	0,30±0,09	1,47±0,22	1,03±0,17	0,00±0,00
Зрительные расстройства	2,10±0,13	2,70±0,14	2,37±0,12	0,37±0,09
Слуховые расстройства	2,00±0,19	2,73±0,14	2,37±0,10	0,15±0,07
Тремор	3,13±0,09	4,57±0,20**	3,57±0,20**	0,48±0,10
Пароксизмальный пот	2,33±0,19	3,50±0,18**	2,50±0,18**	0,48±0,10
Тревога	2,63±0,18	4,20±0,18**	2,73±0,14**	1,48±0,10
Нарушение ориентировки и помрачение сознания	0,13±0,06	0,40±0,09	0,23±0,08	0,00±0,00
Головная боль, тяжесть в голове	0,27±0,08	1,00±0,19	0,53±0,12	0,37±0,09
Возбуждение	0,43±0,09	0,63±0,16	0,77±0,14*	0,37±0,09
Всего	13,60±0,49	22,87±0,89**	16,90±0,91**	3,70±0,16

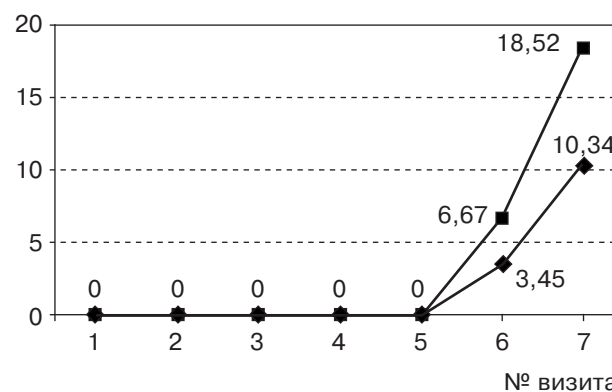
Примечание. Различия с основной группой достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Частота положительных результатов алко-теста, человек



а

Частота положительных результатов алко-теста, %



б

Рис. 3. Динамика количества лиц, имевших алкогольные эксцессы на протяжении лечения, по данным положительных результатов алко-теста, в абсолютных (а) и относительных (б) величинах ($p < 0,05$):

◆ — основная группа; ■ — контрольная группа

Динамика усредненной выраженности ПВА, его компонентов и их составляющих у обследованных основной и контрольной групп на протяжении лечения

Компоненты ПВА и их составляющие	Величины компонентов ПВА, баллы (M±m)			
	Основная группа		Контрольная группа	
	1-й визит (1-й день)	7-й визит (10-й день)	1-й визит (1-й день)	7-й визит (10-й день)
Аффективный				
Субдепрессия	1,43±0,10	1,34±0,10	1,37±0,11	1,19±0,11
Тревога	1,80±0,15	1,31±0,13	1,87±0,16	1,37±0,12
Эмоциональная лабильность	0,80±0,10	0,79±0,10	0,90±0,12	0,85±0,13
Дисфория	0,87±0,13	0,62±0,09	0,93±0,14	0,74±0,10
В целом	4,90±0,28	4,07±0,24	5,07±0,28	4,15±0,22
Вегетативный				
Сновидения	1,10±0,19	0,48±0,09	1,13±0,18	0,81±0,08*
Мимические реакции	0,90±0,06	0,48±0,09	0,93±0,05	0,81±0,08*
Изменения аппетита	1,00±0,14	0,34±0,09	1,17±0,14	0,78±0,12*
В целом	3,00±0,22	1,31±0,15	3,23±0,24	2,41±0,17**
Идеаторный				
Отношение к алкоголю	1,73±0,11	1,34±0,09	1,70±0,10	1,41±0,10
Отношение к лечению	1,00±0,14	0,90±0,11	0,93±0,14	0,67±0,09
В целом	2,73±0,21	2,24±0,16	2,63±0,20	2,07±0,13
Поведенческий компонент	0,90±0,13	0,86±0,10	0,83±0,12	0,78±0,10
ПВА в целом	11,53±0,48	8,48±0,35	11,77±0,46	9,41±0,31

Примечание. Различия с основной группой достоверны: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Введение цитофлавина в комплексную фармакотерапию не сопровождалось нежелательными явлениями, что позволяет считать его не только

эффективным, но и безопасным средством при комплексной детоксикации больных, зависимых от алкоголя.

Литература

1. Калинин А. В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клиническая перспектива гастроэнтерологии и гепатологии.— 2001.— № 4.— С. 8–14.
2. Щукин М. А. Алкоголь и алкоголизм. Внутренние болезни. Пер. с англ.— М.: Медицина, 1997.— 456 с.
3. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2006 рік. Збірник МОЗ.— К., 2007.— 263 с.
4. Чуркин А. А., Мартюшов А. Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии.— М.: Изд-во «Триада-Х», 2002.— 232 с.
5. Наркология / Л. С. Фридман, Н. Ф. Флеминг, Д. Г. Робертс, С. Е. Хайман.— М.: Изд-во «Бином»; СПб.: Изд-во «Невский диалект», 1998.— 320 с.
6. Минко А. И., Линский И. В. Наркология.— М.: Эксмо, 2004.— 736 с.
7. Чердниченко Н. В., Альтшулер В. Б. Количественная оценка структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом // Вопросы наркологии.— 1992.— № 3–4.— С. 14–17.
8. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Моріон, 2000.— 320 с.
9. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.— М.: Медицина, 1978.— 294 с.

ЦИТОФЛАВІН У ДЕТОКСИКАЦІЇ ХВОРИХ, ЗАЛЕЖНИХ ВІД АЛКОГОЛЮ

К. А. АРТЕМЧУК, О. І. МІНКО, І. В. ЛІНСЬКИЙ, В. Н. КУЗЬМІНОВ,
О. С. САМОЙЛОВА, В. В. ГОЛОЩАПОВ

Представлено порівняльний аналіз результатів комплексної детоксикації пацієнтів, залежних від алкоголю, із застосуванням цитофлавіну. Встановлено, що цитофлавін прискорює зворотний

розвиток таких проявів синдрому відміни алкоголю, як артеріальна гіпертензія, тахікардія, нудота, блювота, тремор, пітливість, важкість у голові й головний біль. Зроблено висновок про ефективність і безпеку цитофлавіну при комплексній детоксикації хворих, залежних від алкоголю.

Ключові слова: алкогольна залежність, детоксикація, цитофлавін, ефективність, безпека.

CYTOFLAVIN IN DETOXICATION OF THE PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION

K. A. ARTEMCHUK, A. N. MINKO, I. V. LINSKIY, V. N. KUZMINOV,
E. S. SAMOYLOVA, V. V. GOLOSCHAPOV

Comparative analysis of the results of complex detoxication of the patients with alcohol addiction with the use of Cytoflavin is presented. It was established, that Cytoflavin accelerated reverse development of such manifestations of alcohol withdrawal syndrome, as arterial hypertension, tachycardia, nausea, vomiting, tremor, sweating, heaviness in the head and headache. The authors conclude about the efficacy and safety of Cytoflavin in complex detoxication of patients with alcohol addiction.

Key words: alcohol addiction, detoxication, Cytoflavin, efficacy, safety.

Поступила 27.05.2010