

# α-Липоевая кислота в комплексном лечении алкогольной зависимости: результаты сравнительного исследования

**Современная медикаментозная терапия алкогольной зависимости строится на принципе комплексного подхода к лечению. Мишенью врачебного воздействия являются не только проявления патологического влечения к алкоголю, но и все внутренние органы и системы, пораженные**

Характерными признаками дисфункции ЦНС, зачастую появляющимися в первую очередь, выступают нарушения высшей нервной деятельности (ВНД) — памяти, внимания, мышления, интеллекта. Общими патогенетическими механизмами связаны патологические изменения как в центральной, так и в периферической нервной системе; к наиболее частым из них относятся алкогольная энцефалопатия и полинейропатия.

Поражение периферической нервной системы - алкогольная полинейропатия (АПН) - является распространенной неврологической патологией у пациентов с зависимостью от алкоголя. Доля АПН среди всех полинейропатических синдромов составляет 36-70%. Алкогольные поражения периферической нервной системы являются хроническими, тяжело поддающимися терапии заболеваниями. Клинические проявления АПН принципиально не отличаются от симптомов полинейропатии другой этиологии и включают: дистальные сенсорные расстройства с болями, парестезиями и онемением по типу «перчаток» и «чулок»; слабость и атрофию дистальных мышц, преимущественно ног; снижение или отсутствие сухожильных рефлексов; поражения вегетативных волокон с нарушениями вегетативной регуляции различных органов и систем.

Ведущими механизмами в патогенезе АПН являются сочетание нарушения пищевого поведения и дефицита витамина В<sub>6</sub>, окислительный стресс, а также цитотоксическое действие циркулирующих нестабильных производных ацетальдегида.

Вышесказанное определяет программу терапии: ее начальный этап включает обязательное проведение дезинтоксикационных мероприятий. В связи с этим поиск и включение в терапевтические программы патогенетических средств, обладающих высокой детоксикационной способностью, является актуальной задачей. Одним из препаратов, рассматривающихся в качестве средств патогенетической терапии, направленной на купирование проявлений полинейропатии, является α-липоевая кислота.

Указанная кислота, согласно современным представлениям, рассматривается как

витаминоподобное вещество или витамин, биологическая роль которого прежде всего определяется участием в окислительном де-карбоксилировании пировиноградной и других α-кетокислот в качестве кофермента их оксидазы. Способствуя образованию ко-энзима А, она облегчает перенос ацетата и жирных кислот из цитозоля в матрикс митохондрий для последующего окисления. Это сопровождается уменьшением выраженности жировой дистрофии гепатоцитов, активизацией метаболической функции печени и желчеотделения. Нередко указанным процессам сопутствует снижение уровня содержания липидов в плазме крови. Получены доказательства того, что α-липоевая кислота не только является самостоятельным антиоксидантом, но и обеспечивает мощную поддержку работы других антиоксидантных звеньев в организме.

Целесообразность использования α-липоевой кислоты в лечении алкоголизма, его последствий и осложнений подтверждается способностью гепатоцитов использовать данное вещество в качестве кофермента в окислительно-восстановительных реакциях биоэнергетического цикла даже при выраженных изменениях печени, например при циррозе.

Применение α-липоевой кислоты при АПН является клинически эффективным благодаря двойному действию данного препарата. Влияние на энергетический обмен проявляется в нормализации аксонального транспорта и полиолового метаболизма. Одновременно происходит связывание свободных радикалов, торможение образования активных форм кислорода в результате замедления реакций неферментативного гликирования и, как следствие, восстановление клеточных мембран. Кроме того, предотвращается модификация протеинов, вызванная действием глюкозы, увеличивается эндоневральный кровоток, компенсируется недостаток глута-тиона в нервных клетках, нормализуется скорость проведения импульса по нервным волокнам.

Таким образом, α-липоевая кислота является метаболическим стимулятором и антиоксидантом, обладает широким спектром положительных эффектов

при изменениях метаболизма, связанных с воздействием этанола.

Цель исследования — изучение терапевтической эффективности и безопасности применения препарата Эспа-липон (α-липоевой кислоты) у больных алкоголизмом по сравнению с традиционным лечением. Наиболее важными задачами исследования были оценка эффективности Эспа-липона при лечении алкогольного абстинентного синдрома (ААС), выявление его гепатотропного действия и влияния на периферические неврологические нарушения.

## Материалы и методы

Исследовано 60 больных алкоголизмом, которые случайным образом были разделены на две равные группы - основную и контрольную (по 30 пациентов). Все больные были мужского пола. Возраст их составлял от 25 до 57 лет, средний возраст  $43,8 \pm 9,1$  года. Длительность заболевания в представленной выборке варьировала от 5 до 32 лет, в среднем она составляла  $15,5 \pm 7,4$  года. По возрастным, основным клинико-динамическим и социально-демографическим показателям группы не различались. Из исследования исключались больные с выраженной соматической и неврологической патологией неалкогольного генеза; хроническими соматическими заболеваниями в стадии обострения; пределириозными состояниями; гиперчувствительностью к препарату; алкогольной зависимостью, сочетающейся с зависимостью от других психоактивных веществ; принимавшие участие в клинических исследованиях в течение предшествующих 3 месяцев.

Диагностика осевых синдромов зависимости проводилась по МКБ-10. Соответственно критериям включения, выборка была представлена больными со средней (II) и конечной (III) стадиями алкогольной зависимости.

II стадия была диагностирована у 37 человек — 17 больных из основной (57%) и 20 (67%) из контрольной групп. Ее диагностическими критериями являлись полностью сформированное первичное патологическое влечение к алкоголю; утрата количественного контроля; плато толерантности к алкоголю, составлявшей у большинства больных на момент обследования от 0,5-0,7 до 1,0 л водки в сутки; развернутый ААС. Преобладала псевдозапойная форма злоупотребления алкоголем.

Конечная (III) стадия алкоголизма наблюдалась у остальных 23 пациентов (13 и 10 соответственно).

О наличии этой стадии заболевания свидетельствовали выраженное первичное патологическое влечение к алкоголю, которое у большинства больных возникало спонтанно, сопровождалось беспokoйством, дисфорией, проявлялось в крайне интенсивной форме; утрата количественного контроля; тенденция к снижению толерантности, которая составляла на момент обследования от 0,5 до 0,7 л водки в сутки; развернутый ААС с преобладанием соматоневрологических и психических нарушений. Кроме того, наблюдались признаки деградации личности по алкогольному типу и социальной дезадаптации (семейной и профессиональной). Таким образом, эти пациенты отличались большей тяжестью собственно алкогольных

расстройств.

У большинства пациентов (22 человека из основной группы и 21 из контрольной; 73 и 70% соответственно) прогрессивность заболевания была квалифицирована как средняя; в остальных случаях (8 пациентов из основной группы и 9 из контрольной; 27 и 30%) - высокая.

У всех больных при поступлении выявлялась гиперферментемия, свидетельствующая о токсическом поражении печени. У многих больных обнаруживались признаки энцефалопатии, как правило, средней степени тяжести смешанного генеза. Признаки АПН определены у 48 пациентов (26 человек из основной группы, 22 из контрольной); они были представлены характерными жалобами на парестезии в дистальных отделах конечностей, чаще ног (ощущения «ползания мурашек», «онемения», «стягивания», «покалывания» и др.), иногда — болевыми ощущениями;

объективная диагностика выявляла полиневритический тип нарушения, как правило, всех видов чувствительности, иногда сочетавшегося с явлениями гиперпатии.

ААС протекал с типичными для него соматовегетативными и психопатологическими расстройствами. Степень его выраженности была различной, она квалифицировалась как средняя у 42 и как тяжелая у 18 больных.

В постабстинентном состоянии наиболее частыми были астенические проявления, различные аффективные (депрессивные) нарушения: сниженный фон настроения, тревожность, раздражительность, дисфория; намного реже наблюдалась эйфория.

Из интеллектуально-мнестических расстройств чаще встречалась фиксационная амнезия - снижение памяти на текущие события с затруднениями запоминания и воспроизведения. Пробелы в памяти у части больных замещались ложными воспоминаниями. Психическое состояние пациентов в этом периоде отличалось нестойкостью, быстрой и частой сменой настроения, связанной чаще всего с обострениями патологического влечения к алкоголю.

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический и статистический. При оценке спектра терапевтической активности препарата Эспа-липон использовались разработанные в НИЦ наркологии шкалы неврологических и соматовегетативных расстройств в структуре абстинентного синдрома и в постабстинентном состоянии, а также шкала общего клинического впечатления. Степень тяжести периферической полинейропатии оценивалась по шкале Melgaard. Оценка гепатотропного действия препарата и его безопасности производилась с учетом динамики лабораторных показателей (билирубин общий, свободный, связанный; АЛТ, АСТ). На всем протяжении лечения проводилась оценка побочных явлений препарата. Клиническое исследование действия Эспа-липона велось с использованием специально разработанного протокола, максимально отвечающего международным требованиям GCP затруднениями запоминания и воспроизведения. Пробелы в памяти у части больных замещались ложными воспоминаниями. Психическое состояние пациентов в этом периоде отличалось нестойкостью, быстрой и частой сменой настроения, связанной чаще всего с обострениями патологического

влечения к алкоголю.

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический и статистический. При оценке спектра терапевтической активности препарата Эспа-липон использовались разработанные в НИЦ наркологии шкалы неврологических и соматовегетативных расстройств в структуре абстинентного синдрома и в постабстинентном состоянии, а также шкала общего клинического впечатления. Степень тяжести периферической полинейропатии оценивалась по шкале Melgaard. Оценка гепатотропного действия препарата и его безопасности производилась с учетом динамики лабораторных показателей (билирубин общий, свободный, связанный; АЛТ, АСТ). На всем протяжении лечения проводилась оценка побочных явлений препарата. Клиническое исследование действия Эспа-липона велось с использованием специально разработанного протокола, максимально отвечающего международным требованиям GCP.

Проверялась достоверность терапевтических изменений соматоневрологических расстройств под влиянием Эспа-липона в сравнении с традиционным лечением по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 1 — слабо выраженный симптом, 2 — средне выраженный и 3 — значительно выраженный симптом. Различия средних величин, а также корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Терапевтические схемы были максимально стандартизованными. Лечение ААС в основной и контрольной группах не отличалось по своим подходам, было комплексным, включало проведение соответствующих детоксикационных мероприятий. В постабстинентном состоянии в терапевтических программах применялись антидепрессанты, дневные транквилизаторы. На всем протяжении клинического исследования проводилась индивидуальная рациональная психотерапия.

Эспа-липон назначался в основной группе с первого дня развития ААС в первые 5-7 дней парентерально в дозе 600 мг - 24 мл на 400 мл физиологического раствора; после купирования ААС — внутрь в дозе 200 мг в сутки длительностью до 4 недель. Обследование больных осуществлялось в день поступления (0-й день), в дальнейшем — на 3, 10 и 30-й дни лечения. Эффект терапии признавался хорошим, если достигалась 70% редукция симптомов по шкале оценки соматовегетативных и неврологических нарушений на 3-й день терапии; показатели шкалы общего клинического впечатления не превышали 2 баллов на 7-й день исследования; достигалось снижение показателей функции печени (АЛТ, АСТ) не менее чем на 20% к 30-му дню лечения.

## Результаты

### Детоксикационное действие

По шкале общего клинического впечатления в основной группе улучшение наступало быстрее — ко 2-3-му дню, в то время как в контрольной — только к 4-5-му дню лечения. Кроме того, в основной группе наблюдалась четкая тенденция к более быстрой положительной терапевтической динамике. Клинически это выражалось в быстром исчезновении явлений психофизического дискомфорта, субъективно пациенты легче переносили синдром лишения алкоголя. Однако статистически достоверной разницы между группами обнаружено не

было. Для того чтобы выявить особенности терапевтического влияния препарата Эспа-липон, был проведен статистический анализ внутри группы, для чего пациенты были распределены по степени тяжести ААС. При таком подходе были выявлены следующие (клинически важные) закономерности.

Более быстрое и качественное улучшение состояния наблюдалось у пациентов с более тяжелой степенью ААС. При проведении стандартной дезинтоксикационной терапии (контрольная группа) такой зависимости получено не было, что указывает на особенности терапевтического действия Эспа-липона. Кроме того, важно уточнить, что в связи с тем, что 2/3 пациентов ранее неоднократно госпитализировались и существовала возможность ретроспективной оценки эффективности прошлых госпитализаций и характера течения ААС у больных, плацебо-эффект в данном случае мало вероятен.

Высокая терапевтическая эффективность Эспа-липона была подтверждена и данными по динамике соматовегетативных и неврологических расстройств в структуре ААС у больных.

### Вегетативные расстройства в структуре ААС

При купировании вегетативных расстройств были выявлены значительные различия между основной и контрольной группами.

В основной группе вегетативные расстройства, как правило, купировались уже к 3-му дню лечения, в то время как в контрольной они нивелировались лишь к 5-му, а иногда к 7-му дню терапии.

Соматические нарушения в структуре ААС (обложенность языка, тошнота, боли в животе, отрыжка и некоторые другие расстройства) являлись малоспецифичными, неяркими, их редукция в двух группах была практически одинаковой и происходила также к 3-5-му дню лечения; последовательность исчезновения этих нарушений была обильной.

### Неврологические расстройства в структуре ААС

Неврологические расстройства у больных, получавших Эспа-липон, купировались несколько медленнее, чем вегетативные; но их редукция также происходила достаточно быстро — к 5-6-му дню лечения. Различия между группами были обнаружены лишь в отношении некоторых симптомов — таких, как нарушение выполнения координационных проб, атаксия, генерализованный тремор. В основной группе эта симптоматика подвергалась практически полной редукции уже к 3-5-му дню лечения, в то время как в контрольной — к 5-7-му дню.

### Гепатотропное действие

Основным критерием гепатотропной активности препарата Эспа-липон было снижение показателей печеночной активности (билирубин общий, свободный, связанный; АЛТ, АСТ) на 20% и более к 4-й неделе приема препарата. Улучшение наблюдалось по всем изучаемым параметрам уже к 10-му дню лечения. Несмотря на то что межгрупповое сравнение не выявляет статистически достоверных различий, наблюдалась тенденция к более быстрому восстановлению печеночных функций в основной

группе. К 30-му дню лечения можно отметить значительный терапевтический эффект Эспа-липона в отношении таких показателей, как АЛТ, АСТ, практически приближавшихся к норме (статистически достоверное улучшение по сравнению с контрольной группой).

### **Влияние на периферическую полинейропатию**

Как уже отмечалось выше, у подавляющего большинства больных диагностировались признаки периферической полинейропатии. Наиболее частыми расстройствами были различные неприятные ощущения в дистальных отделах нижних конечностей, слабость в ногах, неуверенность и шаткость походки, периодически возникающие тонические спазмы (крампи). Из объективных признаков отмечались снижение сухожильных рефлексов, расстройства всех видов чувствительности, атрофические изменения мускулатуры.

В этих случаях терапевтический эффект становился заметен (по общему клиническому впечатлению) к 10-14-му дню лечения: уменьшалась слабость в ногах, проходили неприятные покалывания и тонические спазмы. При объективном исследовании наблюдалось улучшение неврологического статуса, однако достоверных отличий при внутрigrупповом и междугрупповом сравнениях выявлено не было.

Сравнение абсолютных величин (процентного соотношения больных с улучшением проявлений полинейропатии по шкале Melgaard от степени 4 до степени 2), показало, что в основной группе столь значительное улучшение наблюдалось в 30% случаев (3 пациента из 10), в то время как в контрольной — лишь в 17% (2 пациента из 13). Отсутствие достоверно значимых различий между группами, по всей видимости, связано с небольшим объемом выборки и сравнительно коротким периодом наблюдения.

На протяжении всего срока применения Эспа-липона у больных отсутствовали какие-либо выраженные побочные эффекты и осложнения. В трех случаях наблюдалось выраженное повышение аппетита, доходившее до степени гипербулии; однако установить прямую причинно-следственную связь

с действием препарата не представлялось возможным, так как аппетит приходил в норму начиная со 2-й недели терапии без какой-либо коррекции терапевтической схемы. Случаев привыкания к препарату отмечено не было.

### **Выводы**

Проведенное клиническое исследование указывает на то, что Эспа-липон является перспективным препаратом для применения в наркологической практике, он может успешно использоваться в комплексной терапии широкого круга вегетосоматических расстройств, наблюдающихся при ААС, поражениях печени алкогольного генеза и АПН. На фоне терапии с включением Эспа-липона уменьшалась тяжесть неблагоприятных изменений состояния печени, достигался более существенный терапевтический эффект, определяемый по степени и скорости нормализации функций печени. После 30-суточного курса лечения с включением Эспа-липона редуцировалась наиболее тягостная

симптоматика в рамках АПН.

Эспа-липон зарекомендовал себя как средство с высокой безопасностью: при его использовании на всем протяжении лечения не наблюдалось каких-либо выраженных побочных явлений, осложнений.

В заключение хотим подчеркнуть, что Эспа-липон является перспективным препаратом для наркологической практики в отношении терапии целого ряда состояний (ААС, алкогольная болезнь печени, АПН). Тем не менее сохраняется ряд вопросов (оптимальный режим дозирования и длительность приема), что, возможно, требует более длительного сравнительного плацебо контролируемого изучения данного препарата на обширном клиническом материале.

Список материалов находится в редакции