

МЕКСИДОЛ Mexidolum®

Методические рекомендации

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА
В УРГЕНТНОЙ НАРКОЛОГИИ**



Москва 2006

Применение мексидола в ургентной наркологии.

Авторский коллектив:

О.И. Клиндухова, О.Е. Новгородов, Н.Н. Сергиенко,

П.В. Данилюк, О.В. Белоцеркович.

Рецензент:

Я.П. Гирич – профессор кафедры психиатрии Красноярской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук.

В настоящем пособии, на примере клинического сравнительного исследования, изложены методы совершенствования интенсивной терапии ургентных состояний в наркологии. Обобщен опыт применения современного отечественного антигипоксанта-антиоксиданта мексидола при алкогольной интоксикации тяжелой степени, синдроме отмены алкоголя с судорогами и при алкогольном делирии. Исследование проводилось в условиях реанимации отделения неотложной наркологической помощи. Установлено, что включение мексидола в стандартную терапию имеет целый ряд достоинств: гарантирует достижение купирующего эффекта патологического состояния в более короткие сроки, может назначаться с начальных этапов заболевания, уменьшает количество вводимых седативных средств, дает преимущества по наиболее полной защите органов-мишеней, что в свою очередь, приводит к снижению вторичных осложнений и летальности. Рекомендовано назначение мексидола в эффективных дозах и при достаточной длительности приема. Исследование подтвердило безопасность использования мексидола, отсутствие побочных эффектов. В связи с чем, он рекомендован в комплексных программах лечения больных. Авторы отдают себе отчет, что не все ургентные состояния нашли отражение в данной работе, но, в то же время надеются, что она поможет в повседневной клинической практике наркологов и врачам других специальностей в области интенсивной терапии.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Краткие сведения о роли гипоксии при алкогольной зависимости.....	5
Характеристика исследуемого препарата Мексидол	8
Применение Мексидола в интенсивной терапии urgentных состояний:	
○ Синдром отмены алкоголя с делирием.....	10
○ Синдром отмены алкоголя с судорогами.....	17
○ Острая алкогольная интоксикация тяжелой степени.....	20
Переносимость и побочные эффекты.	
Взаимодействие Мексидола с другими препаратами.....	23
Заключение.....	23
Выводы.....	24
Рекомендованные схемы лечения.....	24
Список сокращений.....	26
Библиография.....	27

Введение

Явно неблагоприятная тенденция к росту алкоголизма приводит к большим социально-экономическим потерям, поскольку наиболее подвержены этому заболеванию люди трудоспособного возраста.

Вопросы интенсивной терапии ургентных состояний в наркологии являются наиболее сложными в связи с тяжестью соматических, неврологических и психических расстройств, высоким риском развития осложнений. Знания, накопленные в результате экспериментальных исследований, позволяют сделать вывод, что гипоксия является обязательным спутником любой острой и хронической патологии, независимо от того, возникли они в результате какого-либо заболевания или же явились следствием экстремального воздействия факторов внешней среды. Глубина гипоксии во многих случаях определяет тяжесть и исход критического состояния. Возможность осуществления фармакологической защиты клеток от гипоксии является перспективным направлением в неотложной наркологии.

Развитие фармакологии неизбежно сопровождается появлением новых видов лекарственных средств. Это, в свою очередь, диктует необходимость периодического внесения определенных корректив в уже сложившиеся принципы лечения, в определение тактики ведения больных. В искусстве врачевания основой успеха служит не противопоставление методов лечения (стандартизированных и новых), а их совместное, разумное использование. Для этого должны применяться оптимальные с точки зрения фармакологии лекарственные средства, при назначении которых происходит не механическое сложение эффективности, а потенцирование их действия и уменьшение риска развития побочных эффектов.

Реакция больных на терапию подтверждает или опровергает правильность выбора лекарственного средства, а наблюдательный врач пополняет при этом знания о действии препарата и накапливает опыт работы.

Краткие сведения о роли гипоксии при алкогольной патологии.

Сформировавшиеся в последние годы представления о механизмах повреждающего действия алкоголя подробно изложены в работах В.В. Афанасьева (2002 г.). В настоящее время убедительно доказано, что одним из основных звеньев патологического влияния алкоголя является гипоксическая агрессия, сопровождающаяся глубокими нарушениями метаболизма (энергетического, жирового, белкового);

нейромедиаторных взаимодействий; регуляции рецепторного аппарата клеток и их ферментативных систем.

Свободно проникая к самым различным клеткам, этанол оказывает действие на их плазматические мембраны. Он легко внедряется в липидный слой, связывается с конгломератами липидов мембран, «разделяет» жирнокислотные цепи фосфолипидов и увеличивает внутримембранные пространства. Чем крепче спиртные напитки, тем более сильное действие они оказывают. Каскад патофизиологических процессов сопровождается образованием большого количества биологически агрессивных веществ, свободных радикалов.

Этанол блокирует ферментную систему, обеспечивающую проникновение глюкозы в клетку. Ее недостаток создает предпосылки для снижения интенсивности гликолиза и цикла Кребса. Дополнительные источники получения глюкозы либо блокируются (как, например, глюконеогенез), либо истощаются (как, например, гликолиз). В результате этого возникает дефицит энергии, создается основа для гипоксии различных тканей.

Продукты биотрансформации этанола (в том числе ацетальдегид) превосходят по токсичности исходное вещество. Ацетальдегид преимущественно образуется в гепатоцитах при участии алкогольдегидрогеназ. Все гидрогеназы переносят электроны и протоны, образуемые в окислительно-восстановительных реакциях, поэтому они нуждаются в ко-ферментах, т.е. в промежуточных переносчиках функциональных групп.

Наиболее показательным биохимическим признаком гипоксии клеток является соотношение $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ с увеличением доли последнего из них. НАД^+ - амид никотиновой кислоты передает восстановительный эквивалент в дыхательную цепь и участвует в аккумуляции энергии в макроэргах.

В результате образования ацетальдегида, НАД^+ восстанавливается в $\text{НАДН}^+\text{H}$, таким образом, в ходе реакции биодеградации этилового спирта потребляется НАД^+ .

Далее, из ацетальдегида образуется уксусная кислота. Реакция ее образования также протекает с участием альдегиддегидрогеназ, что означает повторное потребление НАД^+ . Биохимические последствия этого явления весьма драматичны. Дефицит НАД^+ сопровождается:

- блокадой глюконеогенеза;
- замедлением гликолиза и цикла Кребса;
- остановкой бета-окисления.

Изменение поляризации клеточных мембран различных органов за счет сдвига соотношения $\text{НАДН}^+/\text{НАД}^+$ влево нарушает транспорт ионов через них. Страдают

функции транспортных насосов, в том числе тех из них, которые призваны эвакуировать отработанные продукты обмена веществ [Афанасьев В.В., 2002].

При хронической интоксикации этанолом возникает индукция активности цитохромов (ферментов системы МЭОС), нарабатывающих ацетальдегид и свободнорадикальные субстанции, активирующие процессы перекисного окисления липидов. Их активность может повышаться в 4-10 раз [Leiber, 1997]. За счет повышенной активности системы МЭОС происходит ускоренная деградация эндогенных антиоксидантов, образуются токсические метаболиты.

Состояние стресс-ответа организма на отмену алкоголя характеризуется резким усилением тонуса симпатoadреналовой системы, гиперфункцией надпочечников, нарастающим выбросом катехоламинов. Катехоламинемия, при недостатке пула НАД⁺, еще больше усугубляет кислородное голодание тканей. Это ведет к утяжелению абстинентного синдрома, при достижении их максимальных величин в крови больных - развивается алкогольный делирий [И.П.Анохина, 1984]. Гиперкатехоламинемия вызывает активацию перекисного окисления липидов с накоплением гидроперекисей. Последние обладают способностью повреждать биологические мембраны – изменять их проницаемость, способствуют ферментации и разрушению, что ведет к нарушению жизнедеятельности клетки [К.П. Балицкий, Ю.П. Шмалько, 1983, А.В. Мещеряков с соавт, 1990]. Выброс активных веществ, приводит к тотальной вазоконстрикции, нарушению микроциркуляции и, как следствие, к гипоксии мозга, печени, почек, сердца и других органов. Они способствуют появлению аритмий, вызывают учащение пульса, дыхания, повышение артериального давления, нарушение сна. Если эти проявления чрезмерны по силе или продолжительности, то происходят глубокие нарушения метаболизма, снижаются резервные возможности организма, развиваются те или иные осложнения или смерть.

Так гипоксия становится ведущим фактором формирования необратимых поражений при критических состояниях у наркологических больных.

Из этой концепции вытекает принципиально новый вывод, о необходимости включения в комплексную терапию ургентных состояний препаратов обладающих антигипоксическим и антиоксидантным действием.

Одним из подходов, позволяющих уменьшить последствия гипоксии, является коррекция метаболических процессов, альтернативных НАДН-оксидантному пути, например, активация сукцинатаоксидазного пути. Переход на преимущественное окисление сукцината представляет собой эффективный способ энергообмена, сберегающий кислород и повышающий устойчивость клетки к гипоксии.

С внедрением в практику принципов медицины, основанной на доказательствах, к подбору препаратов стали предъявляться более жесткие требования: учет максимальной эффективности, безопасности, прогнозируемости эффектов и отсутствие или минимальный спектр побочных влияний.

Этим требованиям отвечает высокоэффективный отечественный препарат **Мексидол**.

Мексидол получил высокую оценку при лечении различных критических состояний в неврологии, хирургии, терапии, наркологии.

Цель исследования: провести клиническое исследование эффективности и безопасности внутривенного введения мексидола в комплексной терапии осложненного алкогольного делирия, при купировании тяжелого синдрома отмены алкоголя с судорогами и для быстрого выведения больных из состояния алкогольного опьянения.

Характеристика исследуемого препарата.

Мексидол – 3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат - синтетический антигипоксикант и антиоксидант. Препарат был разработан ведущими научными учреждениями (ИБХФ РАН, НИИ Фармакологии РАМН и ВНЦ по безопасности биологически активных веществ) и разрешен для широкого медицинского применения.

Первая промышленная партия препарата выпущена в 1999 году фирмой «Фармасофт». Однако интерес к этому препарату не только не ослабевает, но и увеличивается с каждым годом, открывая новые области и возможности его применения.

Фармакологические свойства и механизм действия препарата.

Мексидол обладает широким спектром фармакологической активности, оказывает нейропротекторное, антигипоксическое, антиоксидантное и антистрессорное действие. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных стрессорных (гипоксия, ишемия, реперфузия, воспаление, шок, интоксикация, в том числе различными лекарственными средствами) факторов. Мексидол эффективен при разных видах гипоксии, защищает нервные клетки от гибели, вызываемой ишемией, нормализует метаболизм мозговой ткани, улучшает усвоение кислорода в мозговой ткани, усиливает аэробный гликолиз в мозге, повышает устойчивость организма к кислородзависимым

патологическим процессам, повышает порог судорожной готовности мозга, улучшает мнестические функции, уменьшает токсические эффекты алкоголя.

При этом Мексидол обладает свойством стабилизировать мембраны, присущим всем 3-оксипиридинам и, в отличие от всех препаратов экзогенной янтарной кислоты, облегчает проникновение молекулы в клетку и использование остатка пиридина и сукцината в качестве энергетических субстратов. Показано, что в присутствии мексидола происходит активация сукцинатаоксидазного пути окисления, который в условиях ограничения НАД-зависимого окисления на ранних стадиях гипоксии позволяет сохранить в митохондриях определенный уровень окислительного фосфорилирования. Активация сукцинатаоксигеназного пути окисления при гипоксии способствует повышению резистентности клеток мозга, миокарда, печени к дефициту кислорода и определяет механизм антигипоксического действия сукцинатсодержащих производных оксипиридина. Мексидол ингибирует перекисное окисление вследствие повышения резервных возможностей системы антиоксидантной защиты, благоприятно влияет на липидный спектр крови и агрегационную активность тромбоцитов, снижает увеличенную гемостатическую активность за счет повышения деформируемости эритроцитов, снижения вязкости крови.

Ноотропные свойства Мексидола выражаются в способности улучшать обучение и память, способствовать сохранению памятного следа и противодействовать угасанию привитых навыков и рефлексов.

Мексидол оказывает выраженное мнестическое действие, устраняя нарушение памяти, вызванное различными воздействиями – травма головного мозга, электрошок, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами (усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств).

В механизме антидепрессивного эффекта мексидола, по-видимому, важную роль играет его участие в качестве кофактора дофа-декарбоксилазы в процессе синтеза катехоламинов.

Антистрессорное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, сомато-вегетативных нарушений, восстановление циклов сон-бодрствование, нарушенных процессов обучения и памяти, снижение дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга, предотвращении стрессорных повреждений желудка и развитии постстрессорной ферментемии.

Таким образом, широкий спектр фармакологической активности (церебропротективное, антигипоксическое, транквилизирующее, антистрессорное,

вегетотропное, противосудорожное), чрезвычайно низкая токсичность и практически полное отсутствие нежелательных эффектов позволяет рекомендовать включение мексидола в патогенетическую терапию острых и хронических интоксикаций и интоксикаций этанолом, в частности.

Клинические эффекты Мексидола.

Мексидол устраняет неврологический дефицит и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, вызванной однократным введением высоких доз этанола, а также восстанавливает нарушения вегетативного, эмоционального статуса, когнитивных функций, развивающихся при длительном употреблении алкоголя.

Мексидол обладает выраженной способностью оказывать потенцирующее действие на эффекты психотропных препаратов.

Мексидол повышает резистентность организма к воздействию повреждающих факторов – гипоксии, ишемии, к различным интоксикациям, физической нагрузке, травмам головного мозга и т.д.

Мексидол обладает противосудорожным, выраженным транквилизирующим и антистрессорным действием, устраняет тревогу, страх, напряжение.

Ноотропные свойства ***мексидола*** выражаются в способности улучшать обучение и память, противодействовать процессу угасания привитых навыков и рефлексов.

Мексидол обладает выраженными гепато- и панкреопротективными свойствами.

Учитывая вышеизложенное, включение мексидола в стандартную терапию, предполагает наиболее полную защиту организма больного от патологического влияния стрессовых факторов, развившихся в ответ на отмену алкоголя.

Основные показания к применению мексидола в ургентной наркологии:

- Синдром отмены алкоголя с делирием.
- Синдром отмены алкоголя тяжелой степени.
- Синдром отмены алкоголя (любой степени тяжести), осложненный острой или обострением хронической соматоневрологической патологией.
- Синдром отмены алкоголя с судорогами.
- Интоксикация этиловым спиртом (тяжелой степени).

Противопоказания к назначению мексидола:

- Применение Мексидола противопоказано при выраженных нарушениях функции печени и почек.
- Повышенной чувствительности или непереносимости препарата.

Применение Мексидола в интенсивной терапии ургентных состояний.

Синдром отмены алкоголя с делирием

Лечение больных с синдромом отмены алкоголя с делирием, осложненным соматической патологией, один из наиболее трудных разделов неотложной наркологии, имеющий отношение к нескольким специальностям – реаниматологии, наркологии, терапии, неврологии и др. Алкогольный делирий - тяжелое и опасное для жизни состояние, требующее ургентной специализированной помощи.

Клиническая характеристика больных

В исследование включено 100 пациентов, поступивших в отделение в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. Основной клинический диагноз: синдром отмены алкоголя с делирием. Характерной особенностью было наличие у больных тяжелой соматической патологии, нередко признаки полиорганной недостаточности. В структуре алкогольного психоза присутствовали типичные для него соматовегетативные, неврологические и психические расстройства: дезориентация в месте и времени, обманы восприятия, психомоторное возбуждение, гипергидроз, жажда, слабость, тремор, тахикардия, артериальная гипертония, инсомнические расстройства, тревога. У всех больных отмечены соматические расстройства: поражение печени в 100%, поджелудочной железы в 77%, алкогольная кардиомиопатия в 43%, внебольничная пневмония 14%, нефропатия 82 %, ИБС 8% и др. У 30% пациентов перед поступлением отмечались развернутые судорожные припадки. Известно, что наличие у больного одновременно нескольких заболеваний характеризуется более неблагоприятным прогнозом, поскольку одно из них нередко утяжеляет и осложняет течение другого.

Методика терапии мексидолом

В составе комплексной терапии мексидол назначался внутривенно капельно по 400 мг (8мл) в изотоническом растворе натрия хлорида (200 мл) два раза в сутки, в течение первых 5-7 дней с момента поступления больного в отделение.

Материал и методы исследования

По изложенной выше схеме пролечено 50 пациентов, все лица мужского пола, средний возраст 52 года (основная группа). Результаты сравнивались с контрольной группой больных в том же количестве, сопоставимых по возрасту, полу, диагнозу, основным проявлениям заболевания и наличию сопутствующих заболеваний, которым проводилось только традиционное лечение. Базисная терапия в обеих группах была идентичной и включала лекарственные средства детоксикации и седации, витамины, симптоматические средства, при отсутствии противопоказаний назначались - β -адреноблокатор анаприлин и α 2-агонист адренорецепторов клофелин.

При оценке эффективности учитывались: общее клиническое впечатление, влияние на соматовегетативные и психопатологические проявления синдрома отмены алкоголя; сроки купирования психотических расстройств, наличие осложнений, летальность. Для правильной оценки состояния постоянно контролировались частота и характер пульса, артериальное давление, дыхание, ЦВД, почасовой диурез, ЭКГ, изменения психического статуса, количество вводимых психотропных препаратов (бензодиазепинов, барбитуратов, трициклических антидепрессантов).

Проводился лабораторный мониторинг: развернутый анализ крови, анализ мочи, биохимические показатели – билирубин и ферменты печени, общий белок, белковые фракции, креатинин, мочевины, амилаза сыворотки крови. Оценивали также переносимость препарата, частоту и характер побочных реакций.

Результаты исследования и их обсуждение

Проблема лечения тяжелых форм алкогольного психоза, сопровождающегося синдромом полиорганной недостаточности, до настоящего времени не потеряла актуальности и далека от разрешения. Очень важным, если не определяющим, фактором успешной терапии является своевременное купирование психотических расстройств и соматических заболеваний, которые имеют тенденцию к декомпенсации в период отмены алкоголя.

Основные принципы врачебной тактики при применении седативных средств, инфузионной, симптоматической терапии купирования алкогольного делирия изложены в работах многих отечественных авторов, и мы не ставили цели подробно затрагивать эти вопросы. Если схемы назначения этих средств достаточно отработаны, то вопросы метаболической коррекции требуют дальнейшего изучения.

Анализ собственного клинического материала позволяет прийти к выводу, что адекватного быстрого купирования алкогольного делирия, уменьшения риска развития

осложнений со стороны внутренних органов, снижения летальности можно добиться, используя стресс-протекторные препараты с антиоксидантным действием.

Проведенное сравнительное изучение интенсивной терапии алкогольного делирия показало, что ведущие клинические симптомы у больных основной группы стали уменьшаться и исчезали в среднем на 3-4 дня раньше, чем у больных контрольной группы. В основной группе психоз протекал с более стабильными показателями гемодинамики (удерживающимися в пределах физиологических колебаний), выздоровление больных происходило быстрее, о чем свидетельствует существенное укорочение пребывания в ПИТиР (см. таб.1).

Таблица 1

Клинический анализ эффективности стандартной терапии
алкогольного делирия (контроль) по сравнению со схемой включающей мексидол

Показатель	Пациенты получающие мексидол		Пациенты получающие стандартную терапию	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Длительность пребывания в ПИТиР (сутки)</i>	5		11	
<i>Частота развития вторичных осложнений (всего)</i>	1	2	10	20
<i>-мусситирующий делирий</i>	1	2	4	8
<i>-энцефалопатия Вернике</i>	-	-	1	2
<i>-нозокомальная пневмония</i>	-	-	3	6
<i>-отек головного мозга</i>	-	-	1	2
<i>-ОПН</i>	-	-	1	2
<i>Количество умерших пациентов</i>	-	-	1	2

В наиболее стрессогенный этап заболевания, у больных, получавших мексидол, систолическое артериальное давление (АДс) уменьшилось на 15%, диастолическое артериальное давление (АДд) на 10%, нормализовалась частота пульса, эти показатели стабильно удерживались весь период лечения. Показательно, что применение мексидола по предлагаемой методике, сопровождалось потенцирующим действием на эффекты бензодиазепинов, барбитуратов, что позволило снизить их дозы в основной группе больных на 25-30% и избежать побочных эффектов. Тогда как в группе контроля редукция основных клинических симптомов была более продолжительной – до 7 дней и более, седативная терапия требовала коррекции и наращивания доз вводимых препаратов. У больных контрольной группы с исходной артериальной гипертензией и тахикардией показатели гемодинамики свидетельствовали о неустойчивости кровообращения весь делириозный период. Ухудшение кровотока на периферии сопровождалось снижением

оксигенации крови на 1-3%, хотя это небольшие изменения, но они могут являться опасными для больных, страдающих ИБС и при сопутствующей пневмонии. Длительно сохраняющееся возбуждение, нестабильность артериального давления, тахикардия являлись признаками надвигающегося срыва - прогрессирования психопатологической симптоматики далее к мусситирующему делирию, появлению аментивных состояний, затем сопору и коме у части больных контрольной группы. Выраженной и продолжительной у этой группы пациентов была астения после купирования психотических расстройств.

Превосходство комплексной терапии с включением мексидола прослеживается по динамике изменений фактически всех лабораторных показателей (см. рис. 1).

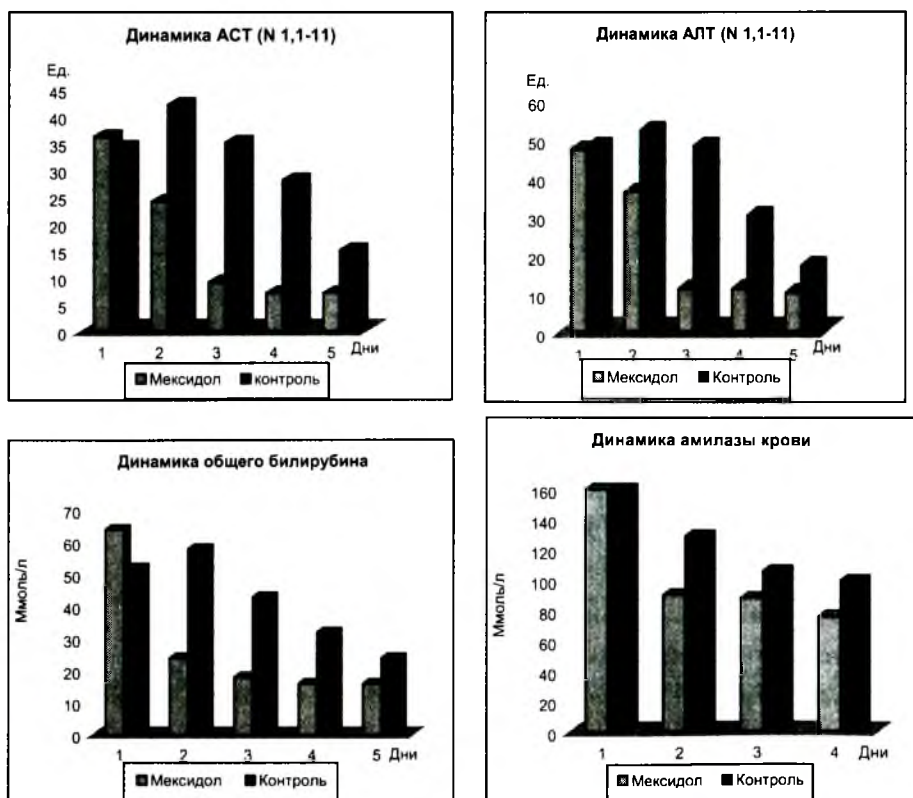


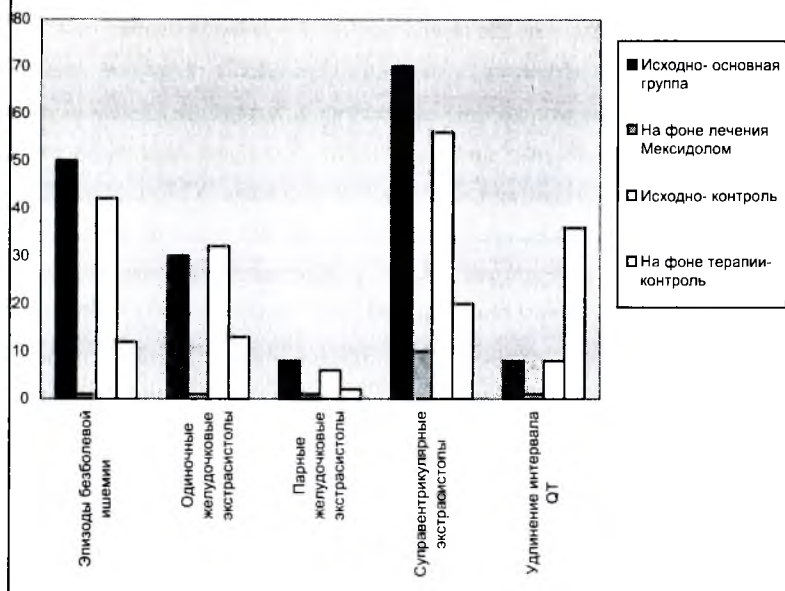
Рис. 1. Динамика средних значений биохимических показателей в рандомизированных группах.

Выявлено положительное влияние мексидола на состояние естественных детоксирующих систем организма, проявляющееся в стабилизации лабораторных показателей, отражающих функциональное состояние печени и почек. В группе больных, получавших только стандартную терапию, отмечено незначительное, но все же увеличение билирубина и ферментов печени на 2-3 день лечения, что, вероятно, обусловлено побочным эффектом седативных препаратов на фоне алкогольного поражения печени. Известно, что заболевания печени влияют на скорость биотрансформации лекарственных средств. В группе пациентов, получавших мексидол, отмечено отчетливое гепатопротективное действие препарата – уже на 5 сутки лечения при лабораторном мониторинге отмечалась нормализация билирубина и трансаминаз сыворотки крови, а в контрольной группе - значений, лишь приближающихся к нормальным, удалось достичь только на 10 день. Нарастающее повышение уровня креатинина сыворотки крови отмечено у 22% больных в контрольной группе и только у 2% получающих мексидол. Повышение активности панкреатических ферментов крови отмечено у 82% больных до лечения. По истечении первых суток от начала терапии во всех группах наблюдалась недостаточная тенденция к снижению этого показателя. Активность панкреатической амилазы нормализовалась к 3 суткам в основной группе, а в группе контроля на 7 сутки.

У больных, получающих мексидол, наблюдалась четкая тенденция к более быстрому исчезновению ряда признаков поражения сердечно-сосудистой системы, по сравнению с контрольной группой.

Аритмогенные свойства бензодиазепинов незначительные, однако, на фоне адренергического синдрома и они могут вызывать блоки проведения импульса в миокарде [Roelfse, 1994г]. Включение мексидола в комплексную терапию приводило, по данным ЭКГ-мониторирования, к значительному уменьшению эпизодов безболевой ишемии миокарда (критериями преходящей ишемии миокарда считали горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST, а также его подъем на 1 мм и более через 0,08 с. после точки j), снижению риска возникновения желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолии, нормализации частоты сердечных сокращений (см. рис. 2).

Рис.2. Показатели ЭКГ-мониторирования у пациентов при проведении стандартной терапии (контроль) и на фоне курса 5 дневного мексидола.



Роль удлиненного интервала QT, как предиктора фатальных нарушений ритма и возникновения внезапной смерти, общеизвестна. Проблема увеличения интервала QT стандартной ЭКГ у больных наркологического профиля, привлекает к себе особое внимание в силу наличия у этих людей сочетанных факторов, каждый из которых может приводить к удлинению интервала QT. Это гипомagnesемия, гипокальциемия, гиперсимпатикотония, нарушения со стороны ЦНС – отек головного мозга, травмы, инфекция, судороги. Бензодиазепины, барбитураты, трициклические антидепрессанты, также приводят к удлинению интервала QT. Замедляет процессы реполяризации и применение антибиотиков из группы цефалоспоринов, макролидов, фторхинолонов, которые получали больные в связи с наличием внебольничных пневмоний при поступлении или развитием нозокомиальных пневмоний.

Длительность интервала QT зависит от частоты сердечных сокращений и пола пациента. Поэтому мы использовали не абсолютную, а скорректированную величину интервала QT, которую рассчитывали по формуле Базетта. Частота увеличения интервала QT напрямую зависит от тяжести состояния больного, чем тяжелее протекает синдром

отмены алкоголя, с выраженными психотическими расстройствами, тем чаще встречается увеличенный интервал QT. Как правило, синдрому удлиненного QT сопутствовали: синусовая тахикардия, суправентрикулярная и желудочковая (причем высоких градаций) экстрасистолия. На протяжении всего периода наблюдения, в основной группе, значения QT были близки к нормальным. Показатели QT контрольной группы росли, несмотря на коррекцию электролитов крови препаратами магния и калия, применение β -блокатора анаприлина. (см. рис.2).

Особой тяжестью отличалось течение пневмоний у больных с синдромом отмены алкоголя с мусситирующим делирием. Наши наблюдения показали, что поражение легких у этих больных возникали рано (на 4-6 день пребывания в ПИТиР) и характеризовались крайне тяжелым течением и рядом особенностей. Основными предрасполагающими факторами развития пневмоний у больных были расстройства гемодинамики, в основе которых лежит падение ОЦК, спазм периферических сосудов, повышение вязкости крови, функциональная неполноценность миокарда, а также нарушения внешнего дыхания – уменьшение глубины дыхания при увеличении его частоты, снижение ЖЕЛ (центрального генеза при алкогольных психозах). Все это приводит к нарушению газообмена и гипоксии. Типичное клиническое течение (повышение температуры тела, озноб, боли в грудной клетке и т.д.) не было характерно. В ряде случаев начало болезни симулировало острую хирургическую патологию брюшной полости. В большинстве случаев нами наблюдались стертые формы начала заболевания. Клинически выявлялись одышка, тахикардия. Глухость тонов сердца, нестабильность артериального давления, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры. При аускультации в легких выслушивались признаки бронхоспазма или ослабления дыхания, необильная крепитация над очагом поражения (реже, чем в 50% случаев), а в дальнейшем нарастающая картина отека легких. Нарушения периферического кровообращения наблюдались у всех больных с мусситирующим делирием, осложненным пневмонией и проявлялись бледностью кожных покровов, их холодностью, «мраморностью» и акроцианозом. Одним из критериев нарушений микроциркуляции служило увеличение разницы между центральной и периферической температурой (парамембранально-кожного градиента температуры). Обнаруживаемую гипо- и диспротеинемию у больных с алкогольными психозами можно было объяснить нарушением анаболических процессов.

Рентгенологической особенностью было наличие двусторонних множественных фокусов средних и крупных размеров; отмечалась выраженная тенденция к их слиянию и последующему распаду.

Наилучшие результаты при лечении внебольничных пневмоний получены при комбинированной терапии антибактериальных средств с антигипоксантом-антиоксидантом мексидолом. Кроме того, в основной группе не было ни одного случая развития нозокомиальной пневмонии, в отличие от контрольной группы - 6%.

Таким образом, включение мексидола в комплексную терапию синдрома отмены алкоголя с делирием, значительно улучшает результаты лечения: снизилась летальность (в основной группе пациентов умерших не было, в контрольной летальность 2%). Следствием высокой эффективности явилось уменьшение количества наиболее грозных осложнений, таких как нозокомиальная пневмония, отек головного мозга, мусситирующий делирий, ОПН и др.; сокращение длительности купирования психоза по сравнению с контрольной группой; уменьшение сроков пребывания в ПИТиР в 2 раза (см. таб.1).

Синдром отмены алкоголя с судорогами

Абстинентный синдром – одно из самых тягостных состояний для больных с алкогольной зависимостью. Он проявляется комплексом вегетативных, соматических, неврологических и психических нарушений, возникающих вслед за прекращением или снижением количества алкоголя после периода избыточного непрерывного его употребления.

Синдром отмены алкоголя является одним из наиболее часто встречающихся клинических симптомокомплексов в практике нарколога. Вместе с тем выбор правильной тактики лечения этого состояния остается весьма сложной задачей даже для специалиста. Очень важно купировать синдром отмены алкоголя как можно быстрее для предотвращения развития более тяжелых осложнений, судорожных припадков и алкогольного делирия.

Как показывают статистические исследования, проведенные в нашем отделении, в структуре общей наркологической патологии отмечается прогрессивный рост доли синдрома отмены алкоголя с судорогами. Это отражает патоморфоз клинических проявлений болезни, свидетельствует об утяжелении течения зависимости от алкоголя, что, возможно, связано с увеличением потребления и ухудшением качества спиртных напитков. Судорожный синдром относится к категории высокого риска летального исхода.

С 2004 года при купировании синдрома отмены алкоголя с судорогами мы стали включать в комплексную терапию препарат мексидол и провели сравнительную клиническую оценку эффективности этого лекарственного средства.

Клиническая характеристика больных

В исследование были включены 200 пациентов мужского пола, в возрасте от 34 до 56 лет с диагнозом синдром отмены алкоголя тяжелой степени с судорогами. Больные рандомизированы на две группы – основную и контрольную по 100 человек. Базисная терапия в обеих группах включала стандартные для данной ситуации лекарственные средства. Кроме этого, основная группа больных получала препарат мексидол по схеме: 300 мг (6 мл) внутривенно струйно на 10,0 мл. изотонического раствора натрия хлорида, два раза в сутки, с последующим переходом на использование таблетированной лекарственной формы по 250 мг (2 табл.) три раза в день (на этапе амбулаторного лечения – 4 недели). Неотложная терапия в острый период включала экстренную коррекцию жизненно важных функций - восстановление проходимости дыхательных путей, для чего в большинстве случаев достаточно было введения воздуховода и аспирации слизи из

полости рта и глотки. В случаях нарушения самостоятельного дыхания проводилась интубация трахеи и ИВЛ. Параллельно принимались меры по нормализации гемодинамики и сердечной деятельности, катетеризация центральной вены и коррекция электролитных расстройств, гиповолемии под контролем ЦВД.

У большинства наблюдаемых пациентов абстинентные эпилептические припадки возникали при прекращении приема (спустя 12-48 часов) или резком снижении дозы алкоголя, обычно этому предшествовало длительное (недели-месяцы) непрерывное злоупотребление крепкими спиртными напитками. Абстинентный синдром протекал очень тяжело, а судороги носили во всех случаях генерализованный характер.

В большинстве случаев судорожные припадки спонтанно завершались в течение нескольких минут и не повторялись более одного - двух раз, лишь у 5% пациентов они носили серийный характер. Вне периода абстиненции припадки у этих больных не возникали.

У всех пациентов отмечены хронические соматические расстройства, обусловленные длительной алкогольной интоксикацией: поражение печени в 100%, поджелудочной железы в 34%, сердца в 17%.

В постиктальном периоде часто отмечалось измененное сознание, оглушенность, амнезия на события, имевшие место во время приступа и незадолго до него. В первые сутки после судорог неврологические клинические проявления складывались из общемозговых явлений, таких как головная боль, головокружение, тошнота, иногда рвота. Кроме того, отмечались грубый тремор рук, языка, век; горизонтальный нистагм (100%); слабость конвергенции (48%); косоглазие; асимметрия носогубных складок (2%); довольно часто гипомимия лица, атактические нарушения.

Обращали на себя внимание симптомы вегетативной гиперреактивности (симпатической): гипергидроз, тахикардия, артериальная гипертония, нередко субфебрилитет, увеличение частоты дыхания до 20-24 в мин. После купирования судорог у всех больных отмечалось нарушение сна, а так же наблюдались тревожность, подавленное настроение или раздражительность.

У пациентов исследовали показатели отражающие функциональное состояние печени и почек – билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, наличие белка в моче.

При анализе результатов терапии оценивалось: общее клиническое впечатление, влияние на соматовегетативные, неврологические и психопатологические проявления синдрома отмены алкоголя: лабораторный мониторинг.

Проведенное исследование показало, что при клинически однородных исходных данных, применение у больных мексидола привело к более быстрой и выраженной динамике основных параметров, отражающих общее состояние пациентов.

Уже во время первого введения мексидола выраженность клинических проявлений уменьшалась, а часть пациентов в это время даже засыпали.

Состояние больных улучшалось, как по субъективным оценкам, так и по результатам объективных данных. У пациентов основной группы клинические проявления абстинентного синдрома были купированы в 1,5–2 раза быстрее (на 2-3 день лечения, в отличие от контрольной – на 3-5 день), чем в группе контроля. У большинства больных основной группы уже на второй день исчезали гипергидроз, жажда, уменьшался тремор, выравнивалось артериальное давление, сглаживалась астения, появлялся аппетит, медикаментозный сон был глубоким и продолжительным.

Включение мексидола в комплексную терапию синдрома отмены алкоголя с судорогами уменьшало потребность в противосудорожных и седативных средствах в два раза в основной группе по сравнению с контрольной.

Анализ полученных результатов позволяет говорить о более выраженной антигипертензивной активности препарата мексидол, по сравнению со стандартной терапией: цифры артериального давления на 2-3-день лечения достигли (в среднем) 128/85 мм.рт.ст.; по сравнению с днем поступления в стационар – артериальное давление снизилось на 41/22 мм.рт.ст. Исследование показало возможность быстрого и безопасного достижения нормального уровня артериального давления, у госпитализированных больных, без дополнительного назначения гипотензивных средств.

Позитивная динамика клинических показателей отчетливо коррелировала со значительным улучшением лабораторных данных: на 3-4 сутки лечения при лабораторном мониторинге отмечалась нормализация билирубина и трансаминаз сыворотки крови у пациентов, а в контрольной группе на 6-7 день. Отмечалась более быстрая нормализация, изначально измененных, уровней мочевины, креатинина крови у больных получавших мексидол. Это подтверждает гепатопротективные свойства препарата.

В 8 % случаев судорожный синдром в группе контроля стал причиной развития алкогольного делирия, несмотря на проводимую адекватную терапию. Глубокий многочасовой сон, даже после одного абстинентного судорожного припадка, не исключает высокий риск развития делирия. В группе получающих мексидол случаев развития психоза зарегистрировано не было. Тогда как в группе контроля редукция симптомов была более продолжительной, седативная терапия требовала коррекции и

наращивания доз вводимых препаратов. Выраженной и продолжительной была астения в контрольной группе.

Включение мексидола в традиционную комплексную медикаментозную терапию позволяет сократить сроки купирования тяжелого синдрома отмены алкоголя, уменьшает продолжительность пребывания в стационаре в среднем на 4-5 суток. Это подтверждает патогенетическую обоснованность применения мексидола в комплексной терапии.

Таким образом, применение мексидола в комплексной терапии синдрома отмены алкоголя тяжелой степени с судорогами обеспечивало высокий терапевтический эффект. Полученные результаты позволяют считать метод применения мексидола, при сравнении с другими лечебными приемами купирования состояния абстиненции, как достаточно активный, быстро действующий и позитивный.

Острая алкогольная интоксикация тяжелой степени.

В клинической картине острой алкогольной интоксикации тяжелой степени ведущим является расстройство сознания (оглушение, сомноленция, сопор или кома). Отмечаются запахи алкоголя в выдыхаемом воздухе, пассивное положение тела, бледность и цианотичность кожных покровов и слизистых. Неврологическая симптоматика – снижение или повышение мышечного тонуса, величина зрачков (может быть различной, но чаще отмечается миоз), а также «игра зрачков» и преходящая анизокория. Углубление нарушения сознания до глубокой комы, выражается полной утратой болевой чувствительности, отсутствием рефлексов, мышечной атонией. К осложнениям следует отнести нарушение дыхания за счет обтурационно-аспирационных явлений (западение языка, гиперсаливация и бронхорея, аспирация желудочного содержимого), нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы – наиболее постоянными являются тахикардия, АД колеблется от умеренной гипертензии до гипотонии и коллапса.

Интенсивная терапия алкогольной интоксикации должна быть максимально быстрой, направленной на универсальные механизмы патогенеза основных расстройств, ведущим из которых является гипоксия и ее последствия. Мероприятия начинаются с восстановления витальных функций, что реализуется обычной программой респираторной поддержки и инфузионной терапией. Большое значение имеет деконтаминация желудочно-кишечного тракта, использование форсированного диуреза.

Материалы и методы

С целью купирования токсического действия алкоголя и потенцирования лечебных мероприятий, мы применяли мексидол, в дополнение к стандартной терапии, у 20 пациентов в состоянии тяжелого алкогольного опьянения по следующей методике: 400 мг (8 мл) внутривенно капельно на 150 мл изотонического раствора натрия хлорида дважды в сутки – три дня, далее по 200 мг (4 мл) внутривенно струйно на 16 мл физиологического раствора натрия хлорида, два раза в сутки, в течение двух дней. Контрольная группа получала только стандартную терапию.

При сравнении скорости купирующего эффекта мексидола в отношении клинических симптомов и лабораторных показателей, с эффективностью традиционных детоксикационных методов, было установлено существенное преимущество этого препарата. Мягкая, надежная, без побочного действия коррекция защитно-приспособительных механизмов организма мексидолом приводит к достаточно быстрому и надежному результату.

Сроки клинических проявлений алкогольного опьянения при использовании мексидола сокращались быстрее и полнее по сравнению с “традиционной” терапией. Уже через 1,5–2 часа после введения препарата мы отмечали у пациентов стабильное улучшение в неврологическом статусе в 70% случаев; частичный регресс неврологического дефицита – в 30%. Улучшение состояния плавно продолжалось в последующие часы - с увеличением активности, оживлением мимики, моторики, спонтанной активности,

Наиболее частой находкой на ЭКГ в обеих группах больных являлись: синусовая тахикардия, изолированные суправентрикулярные аритмии, изменения конечной части желудочкового комплекса (характерные для ишемии миокарда), изолированные желудочковые аритмии были представлены одиночными желудочковыми экстрасистолами. В 35% случаев в основной группе и 28% контрольной, до начала лечения, регистрировались прогностически опасные желудочковые экстрасистолы – ранние, спаренные и залповые (или короткие пробежки пароксизма желудочковой тахикардии). На первых этапах интенсивной терапии в обеих группах больных тахикардия уменьшилась на 15-20% от исходного; у получающих мексидол исчезла желудочковая экстрасистолия высоких градаций, а через 2-3 дня на ЭКГ нормализовались процессы реполяризации. Динамика ЭКГ-картины пациентов получающих только стандартную терапию была более длительной.

На фоне проводимой терапии у всех больных наблюдалось снижение уровня билирубина, трансаминаз, креатинина крови, но достоверно быстрее эти показатели приходили в норму у пациентов основной группы.

Восстановительный период протекал более благоприятно у больных, получавших мексидол. Практически у всех больных основной группы отмечалось значительное улучшение субъективных проявлений заболевания, абстинентный синдром протекал в стертой форме. Под влиянием терапии, у пациентов основной группы, в большей степени, по сравнению с другими субъективными симптомами, регрессировали головная боль, головокружение, астения, повышенная утомляемость. Улучшилось общее состояние, настроение, появилось чувство бодрости. У больных контрольной группы, получавших только стандартную терапию, эффект был достоверно ниже.

Оценка качества проводимого лечения по шкале общего клинического впечатления, расценивается как более надежный показатель эффективности терапии, чем снижение каждого из клинических симптомов в отдельности. Ориентируясь на этот

показатель, можно говорить о том, что лечение в основной группе было более эффективным, быстрым и полным (рис.3).



На основании приведенных данных можно сделать вывод о том, что мексидол является высокоэффективным препаратом для купирования алкогольной интоксикации тяжелой степени: он ослабляет токсические эффекты алкоголя, улучшает функциональное состояние печени, почек, сердечно-сосудистой системы. Препарат Мексидол целесообразно использовать у больных в состоянии опьянения и в качестве превентивного средства, сокращающего длительность последующего алкогольного абстинентного синдрома.

Переносимость и побочные эффекты.

Взаимодействие мексидола с другими препаратами.

Мексидол во всех случаях хорошо переносился больными. Отрицательного перекрестного влияния, при сочетании мексидола с фармакотерапией базисными средствами, а также извращения присущих эффектов применяемых лекарственных препаратов нами зарегистрировано не было.

Заключение.

Теоретические предпосылки лечения urgentных состояний в наркологии, бесспорно, требуют верификации в больших контролируемых клинических исследованиях. Однако уже сегодня практический врач может обосновать свой выбор

фармакотерапии, опираясь на достижения ученых в области патогенеза. Неспособность сердечно-легочной системы удовлетворить возросшую потребность в кислороде, является ведущей причиной смерти при тяжелом синдроме отмены алкоголя. Участие гипоксии, как одного из основных компонентов в структуре патогенеза этих состояний, диктует необходимость применения лекарственных средств со свойствами антигипоксанта и антиоксиданта. Включение в комплексную терапию мексидола оказывает выраженный клинический эффект, проявляющийся в возможности купирования urgentных состояний в более короткие сроки, с наименьшим количеством побочных эффектов и осложнений, даже у соматически отягощенных больных. У мексидола широкий спектр терапевтического действия: сочетанное назначение мексидола и бензодиазепинов позволяет снизить купирующую дозу последних, избежать их побочных эффектов, без последующей астении; существенно повышает компенсаторные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек и поджелудочной железы и это определяет его высокую эффективность. Препарат безопасен, не вызывает побочных эффектов, что дает возможность назначать его в достаточно больших дозах. Предлагаемый метод имеет явные преимущества перед традиционным лечением.

Выводы.

Эффективность интенсивной терапии в urgentной наркологии может быть существенно повышена, если традиционные схемы лечения будут дополнены метаболической коррекцией. Мексидол является современным высокоэффективным нейропротектором, антигипоксантом и антиоксидантом.

Обобщенные данные этого клинического исследования свидетельствуют о том, что внутривенное введение мексидола больным с синдромом отмены алкоголя с делирием или судорогами, тяжелой интоксикацией этиловым спиртом, значительно повышает эффективность лечения, снижает риск развития вторичных осложнений и летальности. Это позволяет рекомендовать применение мексидола в качестве комплексной терапии urgentных наркологических состояний.

Делая выбор между различными лекарственными средствами, исходя из реальной социально-экономической ситуации в стране, *безусловное предпочтение следует отдавать отечественным препаратам, доказавшим свою клиническую и фармако-экономическую эффективность.*

Рекомендуемые схемы лечения.

<i>Диагноз</i>	<i>Рекомендуемые схемы лечения.</i>
<i>Синдром отмены алкоголя с делирием</i>	по 400 мг (8мл) внутривенно капельно на 200 мл. изотоническом растворе натрия хлорида два раза в сутки, в <u>течение первых 5-7 дней</u> с момента поступления больного в ПИТиР. После стабилизации состояния, переход на прием таблетированной формы препарата.
<i>Синдром отмены алкоголя с судорогами</i>	<u>Первые пять дней:</u> по 300 мг (6 мл) внутривенно струйно на 10,0 мл. изотонического раствора NaCl, два раза в сутки. <u>Далее переход на таблетированную форму</u> - по 0,250 (2 табл.) три раза в день (на этапе амбулаторного лечения - 4 недели).
<i>Интоксикация алкоголем тяжелой степени</i>	<u>Первые три дня:</u> по 400 мг (8мл) внутривенно капельно на 150,0 мл. изотонического раствора NaCl два раза в сутки. <u>В течение последующих 2 дней:</u> по 200 мг (4 мл) внутривенно струйно на 16,0 мл. физиологического раствора NaCl два раза с сутки.

МЕКСИДОЛ – высокоэффективный препарат в комплексной терапии urgentных наркологических состояний.

- *оказывает отчетливое корректирующее влияние на основные проявления синдрома отмены алкоголя;*
- *Обладает собственным транквилизирующим действием, устраняет тревогу, напряжение, беспокойство;*
- *оказывает потенцирующее действие на эффекты транквилизаторов, снотворных, противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и таким образом уменьшить побочные эффекты;*
- *устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации;*
- *устраняет постинтоксикационную астению;*
- *дает возможность не только предупредить поражение органов-мишеней, но и улучшить их функцию, добиться в определенной степени обратного развития появившихся изменений;*
- *имеет удобную, для сочетания с инфузионной терапией, лекарственную форму;*
- *превосходный профиль переносимости: частота развития побочных эффектов сопоставима с плацебо.*

Список сокращений:

- АД** - артериальное давление
- АДс** - артериальное давление систолическое
- АДд** - артериальное давление диастолическое
- АЛТ** - аланиламинотрансфераза
- АСТ** - аспартатаминотрансфераза
- ГАМК** - гаммааминомасляная кислота
- ИБС** - ишемическая болезнь сердца
- МЭОС** - микросомальная этанолоксиляющая система
- НАД⁺**
- НАДН** - окисленная и восстановленная форма никотинамидаденин-
динуклеотида
- ОПН** - острая почечная недостаточность
- ОЦК** - объем циркулирующей крови
- ПИТиР** - палата интенсивной терапии и реанимации
- ЦВД** - центральное венозное давление
- ЭКГ** - электрокардиография

Список литературы

1. Анохина И.П. Основные биохимические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. Руководство по наркологии, под ред. Н.Н. Иванца. Гл.2. Медпрактика-М, 2002г.
2. Афанасьев В.В. Острая интоксикация этиловым алкоголем. «Интермедика» 2002г.
3. Воронина Т.А. НИИ фармакологии РАМН. Отечественный препарат нового поколения Мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение. Москва-2003г.
4. Иванец Н.Н. Руководство по наркологии. М.: Медпрактика-М, 2002г.
5. Иванец Н.Н., Стрелец Н.В., Даренский И.Д. Лечение алкоголизма, наркоманий, токсикоманий (в таблицах). М.: «Анахарсис». 2002г.
6. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. «Фармакотерапия в неврологии и психиатрии» лекции для практических врачей. Москва, 2002г.
7. Мексидол. Рекомендации по применению. Москва 2003г.
8. Назаров И.П. Интенсивная терапия критических состояний (лекционный курс). Красноярск, 2002, т. I-2.
9. Пятницкая И.Н. Наркомании (руководство для врачей) 1994г.
10. Садчиков Д.В. Мексидол в терапии критических состояний. Пособие для врачей. г. Саратов, 2004.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, (формулярная система), выпуск V, 2004г.
12. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф. Наркология. 2000, Vinom. Москва.
13. Шабанов П.Д. Основы наркологии. С. –Петербург, 2002.
14. Яковлев В.А. Мексидол в комплексной терапии алкогольной зависимости. Москва-2003г.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА В УРГЕНТНОЙ НАРКОЛОГИИ

Синдром отмены алкоголя с делирием

по 400 мг (8 мл) внутривенно капельно на 200 мл изотоническом растворе натрия хлорида два раза в сутки, в течение первых 5-7 дней с момента поступления больного в ПИТиР. После стабилизации состояния, переход на прием таблетированной формы препарата.

Синдром отмены алкоголя с судорогами

Первые пять дней: по 300 мг (6 мл) внутривенно струйно на 10,0 мл изотонического раствора NaCl, два раза в сутки.

Далее переход на таблетированную форму - по 0,250 (2 табл.) три раза в день (на этапе амбулаторного лечения - 4 недели).

Инттоксикация алкоголем тяжелой степени

Первые три дня: по 400 мг (8 мл) внутривенно капельно на 150,0 мл изотонического раствора NaCl два раза в сутки.

В течение последующих 2 дней: по 200 мг (4 мл) внутривенно струйно на 16,0 мл физиологического раствора NaCl два раза с сутки.

