

Алкостоп

НУЖНЫЙ В.П.

д.м.н., рук. лаборатории токсикологии НИИ наркологии Минздрава РФ, Москва

Препарат “Алкостоп”, производства ADH Health Products, Inc. зарегистрирован в США в качестве пищевой добавки. Согласно документации, представленной фирмой-производителем, данный продукт соответствует Федеральным правилам США и содержит вещества, общепризнанные как безопасные для здоровья, сертифицированные ингредиенты и рекомендован для потребления людьми. В США препарат реализуется под названием D-ALCO, или система поддержания (защиты) печени (Liver System Support). По российской классификации Алкостоп является биологически активной добавкой к пище.

Алкостоп представляет собой продолговатые таблетки зеленовато-коричневого цвета, массой около 1200 мг расфасованные в пластиковые, герметично закрывающиеся флаконы. Рекомендуются дозы: по 1 таб. 3 раза в день.

Согласно надписи на этикетке, Алкостоп устраняет вред наносимый организму алкоголем. Информация рекламного характера существенно шире и свидетельствует о том, что препарат может быть использован для детоксикации при отравлении алкоголем, для купирования алкогольного абстинентного синдрома и для устранения патологического влечения к алкоголю. Нежелательные эффекты и противопоказания к применению отсутствуют.

В состав одной таблетки препарата входят следующие компоненты:

Биологически активные ингредиенты

Пантотенат кальция	75 мг
Порошок корня куджу	500 мг
Экстракт корня куджу	150 мг
Корень одуванчика	75 мг
Корень желтокорня канадского	45 мг
Листья алоэ	30 мг
Готу кола	30 мг
Силимарин (молочный чертополох)	30 мг
Корень горечавки	30 мг
N-ацетилцистеин	25 мг
L-глутатион	10 мг
D-липоевая кислота	2,5 мг

Прочие ингредиенты

Кальция фосфат	100 мг
Целлюлоза	30 мг
Оксипропилметилцеллюлоза	10 мг
Диоксид кремния	8 мг
Стеариновая кислота	10 мг
Стеарат кремния	20 мг

Все биологически активные компоненты препарата можно условно разделить на три группы, в зависимости от их способности оказывать влияние на те или иные проявления токсического действия алкоголя.

Группа I включает в себя растительные компоненты, способные модифицировать фармакологические и токсические эффекты алкоголя (корень куджу и листья алоэ).

Порошок и экстракт корня куджу, представлены в значительном количестве (500 мг и 150 мг в 1 таб., соответственно) и являются основным действующим началом препарата.

Куджу (*Pueraria lobata*) представляет собой высокое многолетнее вьющееся растение (лоза) с массивной корневой системой, произрастающее в Китае, на островах

Японии и в южных регионах Северной Америки. Корень куджу широко используется в традиционной китайской медицине для снижения артериального давления, при заболеваниях, связанных с нарушением кровообращения в сердце и скелетных мышцах, для лечения диареи, мигренозной головной боли, кори, аллергических заболеваний и алкоголизма. Для преодоления алкогольной зависимости и пристрастия к алкогольным напиткам используют чай, настоянный на корне, семенах и цветах растения. Корень азиатской разновидности куджу (*Pueraria thomsonii*) также используется в качестве фитотерапевтического средства [13, 19].

Действующим началом корня куджу являются соединения из группы изофлавоноидов — даидзин и даидзеин. В одном из первых исследований, касающихся способности корня куджу модифицировать биологические эффекты алкоголя, было установлено, что извлеченная из него изофлавоноидная фракция (в дозе 800 мг/кг) замедляет скорость элиминации этанола и ацетальдегида из крови у мышей [20]. Позже другая группа исследователей показала, что даидзин, выделенный из корня куджу, при введении голодным мышам в дозе 30 мг/кг одновременно с раствором этанола снижает максимальную концентрацию этанола в крови и уменьшает продолжительность наркотического сна. На сытых животных указанный эффект не достигался [7].

В эксперименте, проведенном на золотистых хомячках, была продемонстрирована способность неочищенного экстракта корня и выделенных из него даидзина и даидзеина подавлять потребление раствора этанола в условиях свободного выбора [14]. Одновременно были получены данные, свидетельствующие о том, что эти изофлавоноиды потенциально способны угнетать активность митохондриальной альдегиддегидрогеназы (АЛДГ-2) [15] и алкогольдегидрогеназы Y-типа [16].

В последующем та же группа исследователей провела углубленные исследования механизма действия изофлавоноидов корня куджу и установила, что даидзин селективно угнетает активность АЛДГ-2 и не оказывает влияния на цитоплазматическую альдегиддегидрогеназу [17]. Таким образом даидзин по механизму своего действия напоминает дисульфирам (тетурам, антабус, эспераль и др.), который является неизбирательным ингибитором АЛДГ.

Учитывая, что АЛДГ-2 играет важную роль в метаболизме серотонина и дофамина, исследовали влияние даидзина и его структурных аналогов (гексезеин, гепзеин, декзеин, даидзеин) на метаболизм этих нейромедиаторов в изолированной печени золотистых хомячков и митохондриях, выделенных из печени крыс. Оказалось, что даидзин и его фармакологически активные аналоги эффективно ингибируют образование 5-оксииндолуксусной

кислоты и 5-оксифенилуксусной кислоты. Однако этот процесс не приводит к значимому снижению уровней 5-окситриптамина и дофамина в среде. Авторы приходят к выводу о том, что способность корня куджу подавлять потребление алкоголя, возможно, связано с накоплением промежуточных метаболитов, таких, как 5-оксииндол-3-ацетальдегид и 3,4-диоксифенилацетальдегид [18].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что изофлавоноиды корня куджу могут оказывать тетрамоподобный эффект, провоцируя появление у животных аверзивной реакции на алкоголь.

Алоэ входит в группу растений, синтезирующих большое количество производных антрацена и их гликозидов. Сок листьев алоэ содержит около 2% антраценпроизводных (алоэ-эмодин, С-гликозид алоин, рамнозид, и др.), смолистые и горькие вещества, следы эфирного масла, витамины, ферменты.

В медицине сок и препараты алоэ используют в виде аппликаций при лечении термических и радиационных поражений кожи, а также энтерально и парэнтерально в качестве биостимулятора при терапии глазных болезней, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмы и некоторых других заболеваний [2].

В эксперименте на крысах показано, что водный экстракт алоэ увеличивает скорость элиминации этанола из крови. Механизм данного эффекта связывают со способностью пока еще неидентифицированных компонентов растения предотвращать снижение активности АДГ, возникающее при окислении этанола, повышать редокс-потенциал печени и стимулировать превращение лактата в пируват [23].

Группа 2 включает в себя экстракты растительного сырья (корень желтокорня канадского, готу кола, силимарин, корень одуванчика и корень горечавки), обладающие способностью оказывать гепатопротекторное действие. Анализ содержания экстрактов указанных растений в общей композиции свидетельствует о том, что при употреблении препарата “Алкостоп” в рекомендуемых дозах, действующие начала поступают в организм в субтерапевтических дозах. Возможно, что полезный эффект достигается благодаря их комбинированному действию.

Желтокорень канадский (*Hydrasis canadensis*) рекомендуется использовать при циррозе печени [27]. Его действующим началом является алкалоид берберин. Берберин в значительном количестве присутствует также в корне орегонской лозы (*Berberis aquifolium*) и корне *Berberis vulgaris*.

Применение берберина в дозе 600–800 мг в день у больных циррозом с выраженными явлениями гипертиремии дало положительный результат. Накопление в организме тирамина и его производных при циррозе является причиной снижения периферического сосудистого сопротивления и развития компенсаторной гиперфункции сердца, вызывает угнетение функции печени и развитие церебральных нарушений. Механизм действия берберина связан с подавлением активности тирозиндекарбоксилазы в толстом кишечнике. Благодаря этому, он предотвращает трансформацию поступающего с пищей тирозина в тирамин [26].

Готу кола, или центелла азиатская (*Centella asiatica*) содержит тритерпеновые соединения, которые обеспечивают гепатопротекторный эффект этого растения.

Положительный эффект от использования тритерпеновой фракции готу кола (доза 90–150 мг в день) у боль-

ных алкогольным циррозом был продемонстрирован с помощью гистологического исследования биоптатов печени [10].

Силимарин представляет собой флавоноидный комплекс молочного чертополоха (*Silybum matianum*), обладающий выраженными антиоксидантными свойствами. На основе данного комплекса создано и широко используется в медицине лекарственное средство *легалон* (Legalon).

Эффективность легалона подтверждена рядом экспериментальных и клинических исследований. В качестве иллюстрации можно привести результаты двух работ, в которых оценивалась эффективность препарата на больных с алкогольным повреждением печени. В проспективном (4 года), плацебо-контролируемом исследовании показано, что применение легалона (по 140 мг 3 раза в день) у больных алкогольным циррозом печени в период их стационарного лечения улучшает состояние пациентов и почти в 2 раза снижает их смертность [12]. Установлено также, что препарат силимарина легалон оказывает выраженное иммуномодулирующее действие. Назначение его больным с алкогольной болезнью печени способствует быстрой нормализации показателей клеточного иммунитета [11].

Корень одуванчика (*Taraxacum officinale* Web.) содержит тритерпеновые соединения и гликозиды, имеющие горький вкус. Среди последних идентифицированы тараксацин и тараксацеин (производные монотерпенов). В млечном соке находятся смолистые вещества каучуковой природы, а также ситостерин, стигмастерин, инулин и сахара.

Основным действующим началом корня одуванчика являются тритерпеновые соединения и их производные, которые стимулируют секрецию желудочного сока и желчи, оказывают гепатопротекторное действие.

Горькие вещества, или горечи, издавна применяются в качестве лекарственных средств, возбуждающих аппетит и улучшающих пищеварение. Препараты корня одуванчика используют для усиления секреции пищеварительных желез, при гипоацидных и атрофических гастритах, и в качестве желчегонного средства [2].

Корень горечавки желтой (*Gentiana lutea* L.) содержит терпеновые соединения горького вкуса (генциопикрин, амарогенцин, гликозиды генциин, генциамарин, генцикаумол), красящие вещества (генциин и изогенциин), сахара в виде трисахаридов, жирные масла и пектины. Горькие вещества растения обладают способностью повышать чувствительность к вкусовым раздражителям, стимулируют секрецию и моторику желудочно-кишечного тракта.

В медицине отвары и настойки горечавки применяют в качестве средства, улучшающего пищеварение и усвоение пищи при потере аппетита, диспепсии, ахилии, а также как желчегонное [3].

Группа 3 включает в себя витаминоподобные соединения (пантотенат кальция, -липоевая кислота) и серо-содержащие аминокислоты (N-ацетилцистеин, L-глутатион).

Пантотенат кальция (ПК). Пантотеновая кислота (вит. В₃ или В₅) является составной частью кофермента А. Потребность в ней человека оценивается в 10–12 мг в сутки, но может возрастать до 20 мг/кг. В организме человека вырабатывается в значительных количествах кишечной палочкой и поэтому дефицит в пантотеновой кислоте не возникает. ПК применяют при разных патологических

процессах, связанных с нарушениями обмена веществ (полиневриты, невралгии, дерматиты, токсикоз беременных, хронические заболевания печени и желудочно-кишечного тракта и др.) внутрь (суточная доза для взрослых 0,4—0,8 г). ПК применяют в качестве средства комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома парентерально по 0,5—1,0 г в день. ПК входит в состав запатентованной композиции, предназначенной для быстрого купирования алкогольного абстинентного синдрома и синдрома отмены наркотических и психотропных препаратов [1, 5, 24].

Эти данные, по-видимому, послужили основанием для внесения ПК в состав БАД. Суточная доза ПК, получаемая с препаратом “Алкостоп” (0,225 г), существенно ниже тех, которые используют в клинике алкоголизма.

D-липоевая кислота (ЛК) является коферментом, участвующим в окислительном декарбоксилировании пириновинной кислоты и альфа-кетокислот, играет важную роль в биоэнергетических процессах, обладает антиоксидантным действием. ЛК применяют с профилактической и лечебной целью при комплексной терапии коронарного атеросклероза, заболеваний печени, диабетического полиневрита и интоксикациях. Назначают внутрь (суточная доза 0,075—0,15 г) и парентерально.

ЛК включена в общую композицию, по-видимому, благодаря ее положительному влиянию на деятельность печени и способности оказывать детоксицирующее действие. Суточная доза ЛК при приеме препарата “Алкостоп” (0,0075 г) в 10 раз ниже терапевтической [1, 9, 21].

Ацетилцистеин и глутатион относятся к категории серосодержащих аминокислот. Глутатион участвует в регуляции окислительно-восстановительного потенциала клетки. Окисленный глутатион используется в организме для образования дисульфидных связей в белках. Сульфгидридные группы этих и других сходных аминокислот входят в состав каталитических центров ряда ферментов, принимают участие во многих реакциях обмена веществ и являются составными элементами системы антирадикальной и антипероксидной защиты организма. Кроме того, ацетилцистеин является эффективным муколитическим препаратом [1, 22].

Идея использования серосодержащих аминокислот с целью ослабления токсических эффектов этилового спирта определяется также их способностью взаимодействовать с ацетальдегидом. На этом основана и рекомендация использовать содержащий сульфгидрильные группы препарат “Унитиол” (купирование приступов алкогольного делирия, облегчение тяжести больных алкоголизмом за счет улучшения антиоксидантной, белковосинтетической и ферментообразующей функций печени) [6].

В опытах *in vitro* показано, что L- и D-цистеин способны примерно на 40% снижать уровень свободного ацетальдегида в среде. Внутривенное введение L- и D-цистеина мышам в дозе 300 мг/кг увеличивает скорость элиминации этанола, снижает уровень ацетальдегида и кетонных тел в крови, печени и мозге, уменьшает выраженность и продолжительность наркотического действия этанола [25]. Серосодержащие аминокислоты, так же как и препарат “Унитиол”, в полной мере проявляют свою активность в случае их парентерального введения. При пероральном введении положительный эффект возможен при введении их в больших дозах. Однако длительное интрагастральное введение крысам N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/кг в день приводит к развитию выраженных струк-

турных аномалий в печени. В дозе 300 мг/кг в день он не оказывает негативного влияния на печень [8].

Ацетилцистеин и глутатион присутствуют в препарате “Алкостоп” в незначительном количестве (25 и 10 мг в одной таблетке, соответственно). Поэтому их эффективность представляется сомнительной.

Прочие компоненты препарата “Алкостоп” (кальция фосфат, целлюлоза, оксипропилметилцеллюлоза, диоксид кремния, стеарат кремния и стеариновая кислота) являются технологическими.

Доказательные испытания препарата “Алкостоп” проводились в НИИ наркологии Минздрава РФ [4]. В задачи исследования входило исследовать способность препарата модифицировать острое токсическое (летальное) и наркотическое действие этилового спирта, оценить его способность оказывать влияние на тяжесть острого постинтоксикационного состояния, на структуру, динамику и тяжесть синдрома отмены этанола, а также на выраженность подострого токсического действия этилового спирта (алкогольное постинтоксикационное повреждение сердца, печени и слизистой оболочки желудка).

Алкостоп вводился животным (мышь и крысы) интрагастрально в рекомендуемой (20 мг/кг) и пятикратно увеличенной (100 мг/кг) дозе. Установлено, что препарат в незначительной степени (на уровне тенденции) усиливает летальное действие этанола и дозозависимо усиливает его наркотическое действие в фазу максимальной этанолемии. С учетом способности соединений из корня куджу ингибировать АДГ-2 данный эффект представляется закономерным. Отмечено, однако, что препарат в дозе 100 мг/кг увеличивает скорость элиминации этанола из крови.

Алкостоп по ряду показателей (двигательная активность, груминг) нормализует поведенческие реакции крыс в постинтоксикационный период после предшествующей острой алкогольной интоксикации (экспериментальный аналог похмельного состояния) и не оказывает влияния на тяжесть, структуру и выраженность проявлений синдрома отмены этанола (экспериментальный аналог алкогольного абстинентного синдрома).

Алкостоп не оказывает влияния на выраженность постабстинентного алкогольного повреждения сердца и слизистой оболочки желудка, но ослабляет тяжесть алкогольного повреждения печени (снижение активности АЛТ, АСТ и содержания триглицеридов и малонового диальдегида в гомогенатах печени).

Клинические испытания препарата “Алкостоп” не проводились.

Таким образом, препарат “Алкостоп” представляет собой, безусловно, интересную разработку. Присутствующий в нем комплекс компонентов, обладающих гепатопротекторным и детоксицирующим действием, способен оказывать профилактическое и лечебное действие при алкогольной болезни печени. Однако главный эффект препарата связан с действием соединений корня куджу. Можно предполагать, что препарат оказывает аверзивное действие в отношении этилового спирта. Тем не менее, без проведения клинических испытаний рекомендовать его для применения с этой целью не представляется возможным. Клинические испытания должны определить оптимальные дозировки и схемы назначения препарата, выявить возможные побочные эффекты и установить противопоказания к его применению.

Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Ч. II. — М.: Медицина, 1993. — 668 с.
2. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. — М.: “Медицина”. — 1991. — 560 с.
3. Носов А. Лекарственные растения. — М.: Эксмо-Пресс. — 2001. — 350 с.
4. Отчет об экспериментальном исследовании эффективности биологически активной добавки к пище “АлкоСтоп”. — М.: НИИ наркологии МЗ РФ, 2000. — 12 с.
5. Патент США № 4, 500, 515.
6. Шилов В.В., Сосюкин А.Е., Ивницкий Ю.Ю. Применение препарата “Унитиол” при острых отравлениях и радиационных поражениях. Перспективы расширения показаний. МР. — СПб.: НИИХ СПбГУ, 1999. — 19 с.
7. Antony V. et al. // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1994. — Vol. 18, № 6. — P. 1443–1444.
8. Badawy A.H., Abdel Aal S.P., Samour S.A. Liver injury associated with N-acetylcysteine administration. // J. Egypt. Soc. Parasitol. — 1989. — Vol. 19, № 2. — P. 563–571.
9. (209). Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A. // Gen. Pharmacol. — 1997. — Vol. 29, № 3. — P. 315–331.
10. Darnis F. et al. Use of a titrated extract of *Centella asiatica* in chronic hepatic disorders. // Sem. Hop. Paris. — 1979. — Vol. 55, № 37–38. — P. 1749–1750.
11. Deak G. et al. Immunomodulator effect of silimarin therapy in chronic alcoholic liver disease. — Ory Hetil. — 1990. — Vol. 131, № 24. — P. 1291–1292, 1295–1296.
12. Ferenni I. et al. // Randomized controlled trial of Silymarin treated in patient with cirrhosis of the liver. // J. Hepatology. — 1989. — Vol. 9. — P. 105–113.
13. Foster S. Kudzu rot monograph. // Quart Rev. Nat. Med. — 1994. Winter. — P. 303–308.
14. Keung W.M., Valle B.L. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 1008–1012.
15. Keung W.M., Valle B.L. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 1247–1251.
16. Keung W.M., Valle B.L. // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1993. — Vol. 17, № 5. — P. 1254–1260.
17. Keung W.M., Klyosov A.A., Valle B.L. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1997. — Vol. 94, № 5. — P. 1675–1679.
18. Keung W.M., Valle B.L. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1998. — Vol. 95, № 5. — P. 2198–2203.
19. Leung A.Y., Foster S. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics. — New York: John Wiley & Sons. — 1966. — P. 333–336.
20. Nino Y. et al. // Yakugaku-Zasshi. — 1989. — Vol. 109, № 6. — P. 429–431.
21. (189). Packer L. // Drug Metab. Rev. — 1998. — Vol. 30, № 2. — P. 245–275.
22. (7). Powell L.A. et al. // Free Radic. Biol. Med. — 2001. — Vol. 31, № 10. — P. 1149–1155.
23. Sakai K. et al. // Chem. Pharm. Biol. Tokyo — 1989. — Vol. 37, № 1. — P. 155–159.
24. (101). Tahiliani A.G., Beinlich C.J. // Vitam. Horm. — 1991. — Vol. 46. — P. 165–228.
25. Tsukamoto S. et al. // Aruc. Kenk. Yakub. Ison. — 1990. — Vol. 25, № 5. — P. 429–440.
26. Watanabe A. et al. Berberine therapy of hypertyraminemia in patients with liver cirrhosis. // Acta Med. Okayama. — 1982. — Vol. 36. — P. 277–281.
27. Werbach M.R., Murray M.T. Botanical influences on illness. — Tarzana, California, 1994. — 289 p.

ALCOSTOP

Nuzny V.P.

The article presents the substances and mechanisms of biology and pharmacology activity of preparate Alcostop for correction some clinic symptoms in patients with alcohol addiction state.