

Пероральная форма димеркаптола в лечении хронического алкоголизма

ТУЗИКОВА Ю.Б.

к.м.н., с.н.с. отделения терапии больных наркоманиями и алкоголизмом ГНЦССП им.В.П.Сербского, Москва

В наркологическом отделении ГНЦ ССП им. В.П.Сербского было проведено клиническое исследование новой — пероральной — формы димеркаптола для купирования симптоматики алкогольного абстинентного синдрома. Выявлено, что димеркаптол оказывает детоксицирующее действие и существенно облегчает протекание синдрома отмены при алкоголизме, а также сокращает его длительность.

Введение

Димеркаптол — одно из хелатообразующих соединений, которые по механизму действия относятся к комплексоном [2]. Эти лекарственные препараты имеют в своей химической формуле сульфгидрильные группы, за счет которых образуют с катионами стойкие, малодиссоциирующие комплексы (хелаты). Такие соединения обладают низкой токсичностью и легко выводятся из организма, главным образом, через почки. Комплексоны довольно равномерно распределяются во внеклеточной жидкости, в незначительной мере проникают через гематоэнцефалический барьер, не проникают в эритроциты и другие клетки, практически не метаболизируются в организме и не кумулируют. Существуют как природные, так и синтетические хелатообразующие соединения. К первым относятся: тетрациклины и пектины, аминокислоты — глицин, метионин, цистеин, оксикислоты — лимонная, глюкуроновая. Синтетические комплексоны представлены такими препаратами, как: ЭДТА, пеницилламин (купренил), димеркаптол (унитиол), пентацин (пентамил), тетацин-кальций, дефероксамин.

Эти средства традиционно применялись с целью дезинтоксикации при остром и хроническом отравлении металлами (свинцом, кадмием, кобальтом, мышьяком, ртутью и др.), при передозировке сердечных гликозидов, для ускорения элиминации радионуклидов из организма, а также для лечения ряда обменных заболеваний: гемосидероза, гепатocereбральной дистрофии, склеродермии, ревматоидного артрита, диабетического полиневрита. Общие противопоказания к назначению препаратов данной группы следующие: гемофилия и другие заболевания крови, лихорадочные состояния, заболевания почек и печени со снижением их функции. К возможным побочным эффектам при длительном применении относятся тошнота, тахикардия, головокружения [3].

Один из препаратов, принадлежащих к данной группе — димеркаптол — назначают для лечения хронических отравлений соединениями мышьяка, тяжелых металлов (ртуть, висмут, свинец) и иных тиоловых ядов. Эмпирическим путем найдены и другие показания для димеркаптола. В частности, имеется большой опыт его применения в терапии диабетической полинейропатии и хронического алкоголизма. При этом отсутствует патогенетическое обоснование применения данного средства; считается, что оно способствует восстановлению некоторых ферментов и обладает дезинтоксикационным действием по отношению к продуктам обмена этанола. С середины 80-х годов димеркаптол (под названием *унитиол*) стал широко использоваться в отечественной наркологии в виде раствора для парентерального введения [1]. Подкожно и внутримышечно вводят по 5–10 мл 5%-ного раствора в течение

4–5 дней подряд. В литературе имеются даже упоминания об успешном применении препарата в купировании алкогольного делирия.

Нами проводилось исследование димеркаптола при лечении алкогольного абстинентного синдрома.

Целью исследования было изучение терапевтической эффективности и безопасности применения пероральной формы димеркаптола при купировании абстинентного состояния (АС) при алкоголизме в сравнении с традиционным дезинтоксикационным лечением.

Критерии включения в исследование:

наличие сформированного синдрома зависимости от алкоголя (алкоголизма) средней стадии F10.3;
возраст больных — от 18 до 50 лет.

Критерии исключения из исследования:

выраженная соматическая и неврологическая патология любого генеза;
хронические соматические заболевания в стадии обострения;
предделириозные состояния;
сопутствующие психические расстройства;
сочетанная зависимость от других ПАВ;
гиперчувствительность к препарату;
получение в течение 30 дней, предшествующих включению в настоящее исследование, антидепрессантов, антиконвульсантов, нейролептиков, транквилизаторов, ноотропов.

Материал и методы исследования

Все 60 больных алкоголизмом мужчин, включенных в исследование, полностью соответствовали перечисленным выше критериям отбора. 30 из них получали димеркаптол и 30 составили контрольную группу.

Использовался рандомизированный метод исследования. Больным алкоголизмом, имеющим нечетный номер по журналу поступления, давался димеркаптол (1-я группа). Остальные пациенты (проходящие под четными номерами) составили контрольную группу и получали стандартную терапию (2-я группа). Этот метод (случайный выбор) позволил сформировать сравнимые по всем параметрам группы обследования и избежать предвзятости отбора.

При статистической обработке полученного материала использовались математические методы из программы Statistika 5.5 (таблица сопряженности, определение частот появления признака в разных группах). Различия между группами оценивались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок с разделенными оценками дисперсий. Рассчитывались величина t-статистики и Р-уровень значимости. Различия считались значимыми при $P \leq 0,05$.

Клиническая характеристика пациентов

При сравнении клинических характеристик алкоголизма в обеих группах отмечались некоторые различия, но ни по одному из приведенных ниже параметров они не были статистически значимыми ($P > 0,05$).

В 1-й группе средний возраст пациентов 38,8 года, средняя длительность заболевания — 12,8 года, срок, прошедший от начала злоупотребления алкоголем до формирования алкоголизма, — 6,8 года. Чаще всего отмечалась псевдозапойная форма употребления алкогольных напитков (13 чел.), 12 чел. употребляли алкогольные напитки постоянно на фоне высокой толерантности. У одного пациента было сформировано перемежающееся пьянство, по двое больных было с истинными запоями и с постоянным употреблением алкоголя на фоне сниженной толерантности.

У 18 пациентов, принимавших димеркаптол, отмечено формирование АС с преобладанием неврологических и соматовегетативных расстройств, что соответствует развернутому АС. У 12 чел. АС протекало с астено-вегетативной симптоматикой. У 24 чел. во время синдрома отмены алкоголя преобладал сниженный фон настроения с оттенком тревоги и беспокойства, у шести больных отмечались дисфорические реакции с раздражительностью и эксплозивным поведением.

Средний возраст больных во 2-й (контрольной) группе составил 40,1 года, время от начала злоупотребления алкоголем до формирования зависимости — 7,3 года. Длительность заболевания алкоголизмом была несколько большей, чем в 1-й группе (14,3 года). По форме употребления алкогольных напитков в контрольной группе, так же как и в основной, чаще отмечались псевдозапойные формы употребления (18 чел.). У девяти человек отмечалось постоянное пьянство на фоне высокой толерантности, у троих — истинные запой.

АС в контрольной группе, так же как и в основной, протекало преимущественно с преобладанием сомато-вегетативных и неврологических расстройств (20 чел.), а у 10 чел. сопровождалось астено-вегетативными нарушениями. Количество больных с дисфорическим фоном настроения и со снижением настроения с тревожной предпосылкой в равной степени (по 15 чел.).

В обеих группах отмечалась средняя прогрессивность заболевания, толерантность к алкоголю составляла в среднем около 0,75 л водки в сутки, общее количество госпитализаций колебалось от 2 до 5. У всех больных отмечались изменения личности вследствие алкоголизма и социальные последствия алкогольной зависимости разной степени выраженности.

Оценка лечебного действия препарата

Сравнение клинической динамики АС между основной и контрольной групп проводилось по четырем клиническим шкалам.

Шкала динамики соматических расстройств включала следующие симптомы: боли в сердце, нарушение ритма сердца, бради- и тахикардия, обложенность языка, желтушность кожи и склер, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, отрыжка.

Шкала динамики вегетативных расстройств: слабость, разбитость, повышение или снижение артериального давления, гиперемия лица, бледность, гипертермия, стойкий белый дермографизм, разлитой красный дермографизм,

«мраморный» рисунок кожи, потливость, жажда, сухость во рту.

Шкала динамики неврологических расстройств: головная боль, головокружения, нистагм, атаксия, нарушение координаторных проб, тремор, боли в мышцах ног, парестезия нижних конечностей, снижение или повышение болевой чувствительности.

Шкала динамики психопатологических расстройств: осознаваемая потребность в алкоголе, моторное возбуждение, ажитация, напряженность, тревожность, раздражительность, дисфоричность, подавленность, эмоциональная лабильность, истощенность, астения, вялость, заторможенность, чувство страха, чувство вины, бессонница.

Все перечисленные симптомы оценивались в баллах на день поступления (он считался как нулевой), а далее в конце 1-, 3-, 5-, 7- и 10-х суток лечения. При математической обработке производилось суммирование баллов, выводился средний балл тяжести симптома за день в основной и контрольной группах. Далее по этим средним баллам и производилось сравнение выраженности симптома между группами в динамике, результаты которого представлены ниже на рисунках.

Пятая шкала отражала общее клиническое впечатление о препарате и оценку индекса его эффективности (значительный, умеренный, минимальный, изменений нет, ухудшение). На отдельных бланках требовалось отметить при их наличии побочные эффекты и осложнения, связанные непосредственно с приемом препарата, сведения о назначении корригирующей терапии и соблюдении режима приема.

Схема назначения димеркаптола

Максимальная концентрация препарата в крови обнаруживается через 1,5 ч, средняя длительность действия 9–11 ч, период полувыведения препарата 7,5–0,46 ч. Согласно протоколу исследования, димеркаптол назначался с момента развития первых признаков АС. Разовая доза составляла 1 капс. (250 мг), суточная — от двух (500 мг в случаях легкого АС) до трех-четырех капсул (750–1000 мг при АС средней и тяжелой выраженности) с равными интервалами. Длительность назначения варьировалась от 7 до 10 дней в зависимости от выраженности абстинентной симптоматики.

Димеркаптол назначался в 1-й группе на фоне комплексной дезинтоксикационной терапии, которая включала для всех больных: физиологический раствор 400 мл внутривенно, раствор сульфата магния 25% — 10 мл внутривенно, витамины В₁ и В₆ по 2–3 мл внутримышечно, феназепам по 1 мг на ночь, финлепсин 300 мг в сутки за 3 приема. Пациенты контрольной группы получали ту же базовую терапию, но без назначения димеркаптола. В дальнейшем все больные лечились в стационаре в течение 2–3 недель в плановом порядке.

Результаты исследования

Наиболее выраженным было действие димеркаптола на соматические и вегетативные расстройства (достоверность различий с контрольной группой $P < 0,05$). Так, при назначении препарата с первых же суток в структуре АС отмечалось уменьшение интенсивности таких симптомов, как потливость, жажда, сухость во рту, тахикардия, повышение артериального давления, гиперемия лица, разлитой красный дермографизм. Существенно быстрее, чем в контрольной группе, под влиянием димеркаптола прохо-

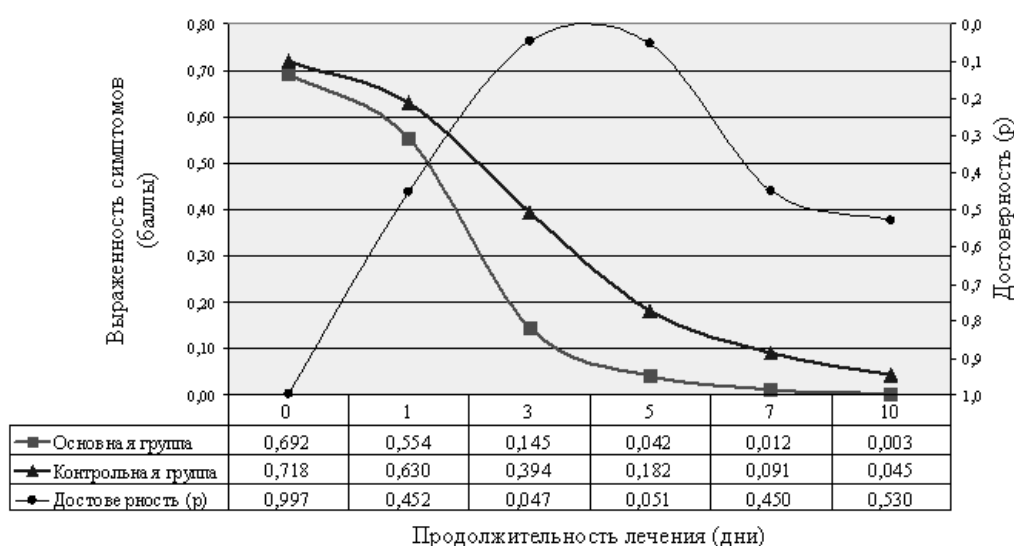


Рис. 1. Динамика соматических расстройств в процессе лечения с применением димеркаптола

дили такие явления, как обложенность языка, тошнота, отрыжка. Препарат оказывал действие и на длительность АС: в 1-й группе к 3–5-му дню синдрома отмены можно было констатировать более выраженную редукцию абстинентной симптоматики. При этом во 2-й (контрольной) группе в отдельных случаях сохранялись до 7–10-го дня следующие симптомы АС: слабость, потливость, сухость во рту, жажда, обложенность языка, разлитой красный дермографизм, склонность к артериальной гипертензии (рис. 1 и 2).

В проведенном исследовании не выявлено действия димеркаптола на боли в сердце, аритмию, брадикардию, боли в животе, диарею, пониженное артериальное давление, «мраморный» рисунок кожи, гипер- и гипотермию, бледность, что, впрочем, встречалось у незначительного числа больных в обеих группах.

Что касается неврологических расстройств (рис. 3), то здесь также отмечен положительный эффект димеркапто-

ла, при назначении которого уменьшались атаксия, тремор пальцев вытянутых рук, нистагм, нарушение координационных проб, быстрее проходили головные боли. При этом неврологические нарушения во 2-й (контрольной) группе редуцировались значительно медленнее, чем в 1-й, и сохранялись в отдельных случаях до 7–10-го дня лечения. В 1-й группе больных длительность неврологических нарушений в структуре АС сокращалась практически в полтора раза. Димеркаптол не оказывал статистически достоверного влияния на такие явления, как боли в мышцах ног, парестезии в нижних конечностях, снижение или повышение болевой чувствительности, головная боль.

В результате проведенного исследования было выявлено, что димеркаптол уменьшает выраженность таких психопатологических расстройств в структуре АС (рис. 4), как напряженность, подавленность, тревожность, дисфоричность, эмоциональная лабильность, а также астения и

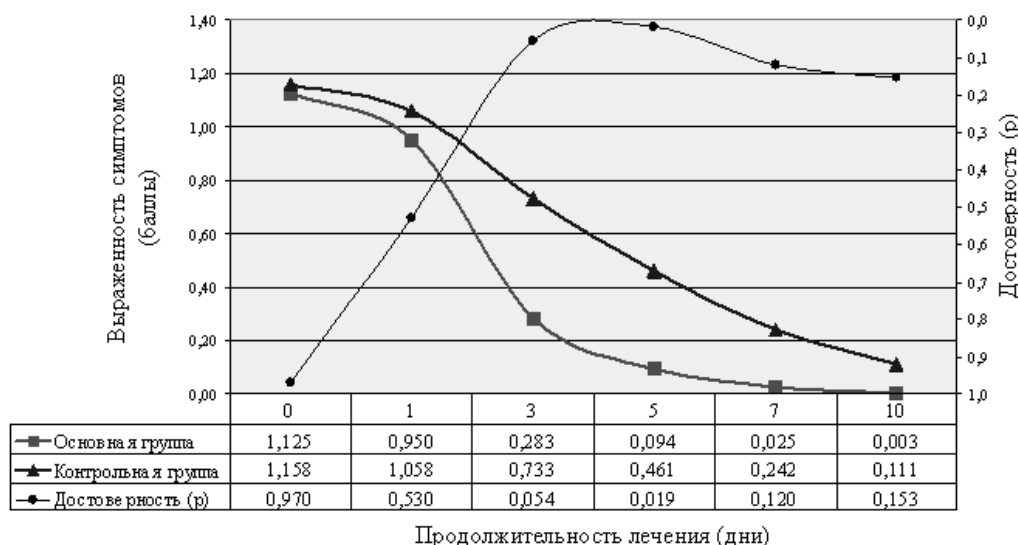


Рис. 2. Динамика вегетативных расстройств в процессе лечения с применением димеркаптола

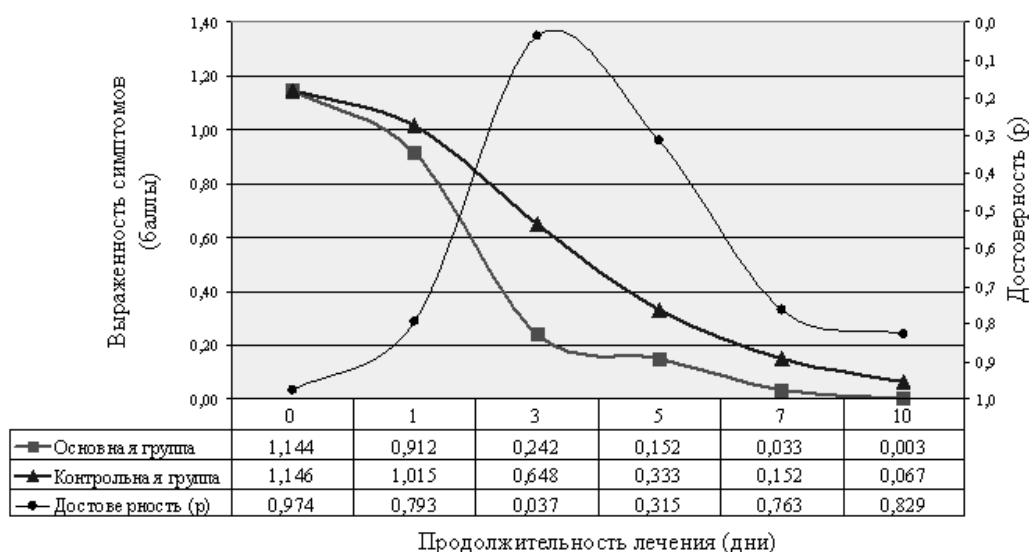


Рис. 3. Динамика неврологических расстройств в процессе лечения с применением димеркаптола

расстройства сна. Возможно, это связано с нормализацией соматовегетативного и неврологического состояния больных 1-й группы вследствие гепатопротекторного и дезинтоксикационного действия димеркаптола. Отмечалась практически полная редукция вышеперечисленных симптомов к 5–7-му дню лечения, что является лучшим результатом по сравнению с эффективностью лечения больных контрольной группы, где данные расстройства имели большую интенсивность проявлений и редуцировались позже — к 7–10-му дню.

В настоящем исследовании обнаружено отсутствие отчетливого эффекта препарата при вялости, заторможенности, чувстве вины и страха, ажитации у больных с АС. Малоэффективен он и в отношении действия на моторное возбуждение больных и осознаваемую потребность в приеме алкогольных напитков.

По шкале общего клинического впечатления индекс эффективности димеркаптола на 3-и сутки приема оцени-

вался как «минимальный» (незначительное улучшение, не отражающееся на состоянии больного) у 33,3% обследованных. У остальных 66,7% больных, принимавших препарат, уже на 3-и сутки эффект определялся как «умеренный» (улучшение, частичная ремиссия). На 5-е сутки «минимальный эффект» наблюдался у 3% больных, «умеренный» — у 63,3% больных, «значительный» (существенное улучшение, почти полная ремиссия) — у 33,7%. На 7-й день показатели распределились так: «средний» — 6,7%, «значительный» — 93,3%. На 10-е сутки у 96,7% обследованных, принимавших димеркаптол, эффект расценивался как «значительный», и только у 3,7% — как «средний».

Побочные реакции и осложнения

Исследование показало, что препарат хорошо переносится больными. Ни у одного из обследованных не отмечалось побочных действий и нежелательных эффектов.

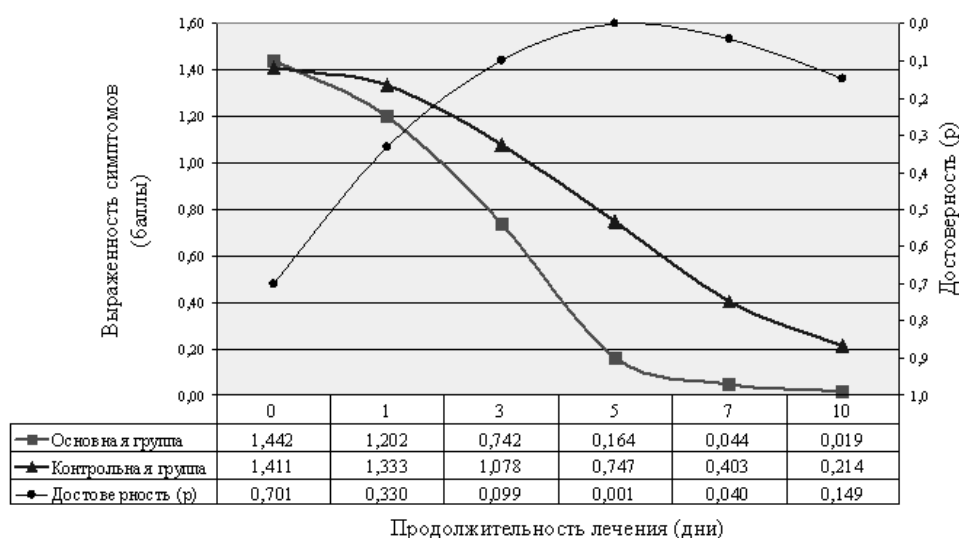


Рис. 4. Динамика психопатологических расстройств в процессе лечения с применением димеркаптола

Выводы

Проведенное исследование позволило получить данные об эффективности димеркаптола при лечении больных алкоголизмом. Сферой его применения является купирование симптоматики АС, развивающихся у пациентов данной категории.

Димеркаптол в капсулированной форме предназначен для применения per os. Ранее же использовавшийся 5%-ный раствор димеркаптола (унитиол) вводился, как известно, только парентерально. Появление пероральной формы этого средства значительно расширяет возможности врачей-наркологов, поскольку допускает его применение в амбулаторных условиях (например, при купировании «срывов» в ремиссиях, столь характерных для больных алкоголизмом).

Проведенное исследование позволило установить спектр действия пероральной формы димеркаптола. Наиболее отчетливо лечебный эффект проявляется при купировании в структуре алкогольного абстинентного синдрома большинства соматовегетативных расстройств, а также неврологических нарушений. Меньшим, но, тем не менее, заметным является влияние данного лекарственного средства на психопатологические проявления АС.

Спектр действия димеркаптола определяет и наиболее целесообразную тактику его применения в наркологической практике. При купировании легких вариантов АС он может использоваться в качестве монотерапии. В случаях лечения больных со средними и, особенно, тяжелыми вариантами АС димеркаптол целесообразно комбинировать с другими лекарственными средствами, показания для которых определяются особенностями абстинентного синдрома.

Димеркаптол смягчает у больных алкоголизмом проявления патологического влечения к спиртным напиткам. Это связано с уменьшением под его влиянием выраженности АС, что позволяет больным отказываться от приема алкоголя с целью «опохмеления».

Димеркаптол, применяемый в умеренных дозах (от 500 до 1000 мг в сутки), практически не обладает побочными действиями и осложнениями. Это повышает цен-

ность данного лекарственного средства, которое может назначаться при наличии противопоказаний для использования других медикаментов.

Таким образом, пероральная форма димеркаптола, несомненно, пополнит арсенал эффективных и безопасных медикаментов, которые используются в наркологии. В первую очередь он привлечет внимание врачей, использующих в своей работе гибкий дифференцированный подход, так как позволяет добиваться наиболее глубоких благоприятных сдвигов в состоянии больных алкоголизмом, избегая при этом появления нежелательных отрицательных эффектов. Он может применяться при лечении больных алкоголизмом как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Особенно показано данное лекарственное средство для купирования «срывов» в ремиссиях. В этих случаях с помощью димеркаптола удастся устранить без каких-либо побочных эффектов абстинентные проявления и осуществить профилактику перехода «срывов» в развернутые рецидивы. При использовании димеркаптола в умеренных дозах (500—1000 мг в сутки) побочные действия и осложнения не выявляются. Соответственно отсутствуют и противопоказания для его назначения больным в обычной наркологической практике (кроме перечисленных выше противопоказаний для всех хелатообразующих препаратов). Препарат может применяться при лечении больных алкоголизмом с соматическими и неврологическими заболеваниями. Его можно использовать также, если во время терапевтического курса больные выполняют работу, связанную с психологическим или физическим напряжением.

Список литературы

1. Дмитриева Т.Б., Игонин А.Л., Клименко Т.В., Кулагина Л.Е., Пищикова Л.Е. Злоупотребление психоактивными веществами (клинические и правовые аспекты). — М.: МНЦ «Инфорекарсия», 2003. — 317 с.
2. Семенов Д.И., Трегубенко И.П. Комплексоны в биологии и медицине. — Свердловск: Медицина, 1984. — 216 с.
3. Хаджай Я.И. Комплексообразующие средства. — Малая медицинская энциклопедия// Советская энциклопедия. — Т. 2. — 1991. — С. 484—485.

PERORAL FORM OF DIMERCAPTOL DURING TREATMENT COURSE OF ALCOHOL DEPENDENT PATIENTS

TUZIKOVA YU.B. Cand.med.sci., senior researcher, Serbsky National Research Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow