

Кортексин в комплексном лечении постабстинентного синдрома у больных алкоголизмом

ВОСТРИКОВ В.В.

БУШКОВА Н.В.

ПАВЛЕНКО В.П.

ШАБАНОВ П.Д.

к.м.н., заведующий отделением Ленинградского областного наркологического диспансера (ЛОНД)

заведующая отделением ЛОНД

к.м.н., ассистент кафедры психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании показано, что кортексин (10 мг внутримышечно ежедневно, 14 дней) обладает антиастеническим, антиневротическим, мягким анксиолитическим и антидепрессивным действием на больных алкоголизмом в постабстинентный период. Указанные свойства позволяют включить кортексин в комплексную терапию постабстинентных состояний для больных алкогольной зависимостью.

Введение

Кортексин — полипептидный препарат, выделенный из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Он обладает тканеспецифическим, регуляторным и восстановительным действием на кору головного мозга, содержит низкомолекулярные активные нейропептиды, их молекулярная масса не превышает 10 кДа, что не препятствует их проникновению через гематоэнцефалический барьер [4]. Основное тканеспецифическое свойство препарата проявляется нейротропным, нейромодулирующим, ноотропным и противосудорожным действием [2].

Церебропротекторное действие кортексина проявляется в снижении цитотоксического отека мозга (острое и хроническое повреждение нейронов) и уменьшении токсических эффектов нейротропных веществ. При нарушении когнитивных функций препарат улучшает процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряя восстановление функций головного мозга после стрессорных воздействий [5, 10]. При этом, стимулируя процессы умственной деятельности, кортексин не оказывает избыточного активирующего влияния. Кроме того, он обладает мощным нейротрофическим эффектом, вследствие чего используется в ургентной неврологии при патологических состояниях, сопровождающихся отеком-набуханием головного мозга (нейротравма, эпилептический статус, менингоэнцефалиты, комы). Клинические испытания показали, что кортексин оказывает прямое положительное воздействие на многие функции головного мозга и метаболические процессы, протекающие в нем, а также опосредованное влияние на состояние организма в целом, прежде всего путем улучшения качества жизни всех категорий больных.

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности кортексина в качестве антиастенического средства в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом.

Методика

Было обследовано 40 больных алкоголизмом, госпитализированных в клинику Ленинградского областного наркологического диспансера в 2005 г. В исследование включены пациенты мужского пола в возрасте от 33 до 35 лет ($34,5 \pm 1,7$). Исследование проводили в постабсти-

нентный период, по окончании курса стандартной детоксикации. Под наблюдением находились больные алкоголизмом, перенесшие синдром отмены алкоголя средней степени тяжести. Для оценки психологического состояния больных использовали батарею тестов: мотивации потребления алкоголя (МПА), методику Холмса и Раге, госпитальную шкалу, шкалу тревожности Спилбергера, тест САН, опросник потребности в приеме алкоголя, 7-ю шкалу ММРІ, опросник Вассермана, шкалу депрессии Гамильтона, шкалу побочной симптоматики [7]. Дизайн исследования представлял двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование кортексина (10 мг внутримышечно, 14 дней) в качестве противоастенического средства в сравнении с плацебо (0,9%-ный раствор изотонического раствора хлорида натрия).

Результаты и их обсуждение

При психологическом тестовом обследовании выявлено, что у больных алкоголизмом степень социальной адаптации и сопротивляемости стрессу только у трех пациентов (7,5%) была высокой, а в 5% случаев (двое больных) находилась на пороговом уровне. В 87,5% случаев стрессоустойчивость больных была низкой, что говорит о высокой (до 90%) вероятности возникновения какого-либо заболевания и выраженной социальной дезадаптации.

Средний уровень невротизации ($21,4 \pm 1,1$) по опроснику Вассермана у больных алкоголизмом в постабстинентном периоде (табл. 1) свидетельствует о повышенной эмоциональной возбудимости, в результате чего появляются тревожность, беспокойство, растерянность, напряженность, раздражительность; о низкой инициативности, формирующей переживания, связанные с неудовлетворенностью желаний; об эгоцентрической личностной направленности, что приводит к ипохондрической фиксации на соматических ощущениях и личностных недостатках; о малообщительности, проявляющейся в социальной робости и зависимости.

При этом в группе больных, получавших кортексин, уровень невротизации за период введения препарата достоверно снижается и к 14-му дню исследования практически достигает низкого уровня, когда у больных отмечаются эмоциональная устойчивость, спокойствие, оптимизм, инициативность, чувство собственного достоинства, независимость, социальная смелость и легкость в об-

щении. Больные более реально оценивают действительную ситуацию, планируют трудоустройство, активно начинают интересоваться лечением и строить планы на будущее. В группе больных, получавших плацебо-терапию, уровень невротизации претерпевает схожую динамику, однако при этом остается средним с незначительной тенденцией к снижению.

Подобная динамика данного показателя прослеживается и по 7-й шкале невротизации личностного опросника ММРІ (табл. 2), где в группе плацебо-терапии уровень тревожности с 7-го дня исследования и до 14-го дня не претерпевает никаких изменений, оставаясь близким к средненормативному уровню, что характеризует тревожно-мнительный тип личности, склонный к сомнениям. В группе больных, получавших кортексин, уровень тревожности к 14-му дню исследований достоверно снижается вдвое, достигая низкого уровня невротизации.

По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии в группах до введения кортексина или плацебо отмечается средний, субклинический, уровень тревоги ($9,9 \pm 0,6$ бал-

ла). Анализ общего уровня тревоги показывает его снижение до границ нормы к 7-му дню исследования ($8,5 \pm 0,4$ балла) с сохранением значения этого показателя к 14-му дню ($8,6 \pm 0,5$ балла) в группе, получавших кортексин. В группе с плацебо-терапией уровень тревоги по госпитальной шкале повышался к 14-му дню исследования, приближаясь к границе клинической формы тревоги ($10,3 \pm 1,7$ балла). При этом в обеих группах больных уровень ситуативной тревоги по шкале Спилбергера (как реакции больного на изменение внешней обстановки) в период всего курса введения кортексина или плацебо остается достоверно (в группе, получавшей кортексин) высоким и имеет тенденцию к нарастанию (табл. 3). Повышение тревоги до среднего уровня, когда пациент испытывает немотивированное беспокойство и раздражительность, в данном случае может объясняться более реальной оценкой больным окружающей ситуации при выходе из абстинентного состояния.

В то же время уровень личностной тревоги в группе пациентов, получавших кортексин, снижается, в отличие

Таблица 1

Влияние кортексина на уровень невротизации (опросник Вассермана), в баллах

Группа	День исследования		
	Д0	Д7	Д14
Общая, n = 40	$21,4 \pm 1,1$	—	—
Кортексин, n = 20	$20,3 \pm 1,6$	$13,6 \pm 2,0^{***}$	$11,3 \pm 1,6^{***}$
Плацебо, n = 20	$24,5 \pm 0,5^*$	$18,3 \pm 4,8$	$17,0 \pm 5,6$

Примечание. + — внутригрупповая достоверность ($^+P < 0,001$); * — межгрупповая достоверность ($^*P < 0,05$; $^{**}P < 0,001$); 0–10 баллов — низкий уровень невротизации; 11–24 баллов — средний уровень невротизации; 25 баллов и выше — высокий уровень невротизации; здесь и в табл. 2–4: Д0 — до лечения, Д7 — 7-й день лечения, Д14 — 14-й день лечения

Таблица 2

Влияние кортексина на показатель невротизации (7-я шкала ММРІ), в баллах

Группа	День исследования		
	Д0	Д7	Д14
Общая, n = 40	$21,3 \pm 1,3$	—	—
Кортексин, n = 20	$20,9 \pm 1,9$	$13,7 \pm 1,8^{+*}$	$10,6 \pm 2,0^{+*}$
Плацебо, n = 20	$22,5 \pm 3,2$	$18,0 \pm 3,4$	$18,3 \pm 4,8$

Примечание. + — внутригрупповая достоверность ($^+P < 0,001$); * — межгрупповая достоверность ($^*P < 0,001$). 1–19 — низкий уровень тревоги; 20–25 — средненормативный уровень тревожности; более 25 — высокий уровень тревоги; с 34 баллов — психопатические явления на основе тревоги

Таблица 3

Влияние кортексина на показатель ситуативной тревоги (шкала тревожности Спилбергера), в баллах

Группа	День исследования		
	Д0	Д7	Д14
Общая, n = 40	$41,5 \pm 1,6$	—	—
Кортексин, n = 20	$42,8 \pm 2,1$	$46,0 \pm 1,8^*$	$45,5 \pm 1,7^*$
Плацебо, n = 20	$35,8 \pm 1,3^{**}$	$43,3 \pm 5,3$	$44,0 \pm 6,7$

Примечание. * — межгрупповая достоверность ($^*P < 0,05$; $^{**}P < 0,01$); уровень тревоги низкий — до 30 баллов; уровень тревоги средний — 31–45 баллов; уровень тревоги высокий — 46 баллов и более

Влияние кортексина на уровень депрессии (шкала Гамильтона), в баллах

Группа	День исследования		
	Д0	Д7	Д14
Общая, n = 40	16,3±0,7	—	—
Кортексин, n = 20	16,3±1,1	7,6±0,9 ^{++*}	3,4±0,7 ^{++*}
Плацебо, n = 20	16,2±0,9	10,3±1,7 ⁺	4,5±1,4 ⁺

Примечание. ⁺ — внутригрупповая достоверность (⁺P<0,01, ⁺⁺P<0,001); * — межгрупповая достоверность (*P<0,001). 0–6 баллов — отсутствие депрессивного эпизода; 7–15 баллов — малый депрессивный эпизод; 16 и выше баллов — большой депрессивный эпизод

от группы с плацебо-терапией, где уровень личностной тревоги к 7-му дню возрастает до клинической формы (49,8±5,1) и остается высоким к 14-му дню исследования (49,8±3,9), определяя у больных беспокойное поведение, тоскливое и унылое состояние, нервозность, беспорядочную активность.

Анализ уровня депрессии по госпитальной шкале показывает тенденцию к уменьшению депрессивного эпизода (Д0 — 5,7±0,6; Д7 — 5,5±0,6; Д14 — 5,1±0,5) в группе больных, получавших кортексин. При этом уровень снижения депрессии в этой группе по объективной шкале Гамильтона (табл. 4) к 7-му дню достоверно снижался вдвое (7,6±0,9), а к 14-му дню отмечалась полная достоверная редукция депрессивного эпизода (3,4±0,7).

В группе больных, получавших плацеботерапию, уровень депрессивного эпизода по госпитальной шкале также имеет тенденцию к снижению к 14-му дню (6,5±2,8), а по объективной шкале Гамильтона достоверно снижается к 14-му дню исследования (4,5±1,4). Однако значительное снижение уровня депрессивного эпизода в этой группе отмечается только после 7-го дня исследования.

Проведенное исследование показало достаточно высокую эффективность кортексина у пациентов со сформированной алкогольной зависимостью средней степени в постабстинентный период. При этом отмечены следующие положительные изменения при проведении курса кортексина:

1) снижение уровня невротизации (повышение эмоциональной устойчивости и спокойствия, общительности, инициативности и оптимизма);

2) снижение тревоги с субклинического уровня до грани нормы к 7-му дню исследования с сохранением уровня этого показателя к 14-му дню (при этом уровень ситуативной тревоги остается достоверно высоким и имеет тенденцию к нарастанию);

3) нивелирование депрессивного эпизода, снижающегося вдвое к 7-му дню и полностью редуцирующегося к 14-му дню введения кортексина;

4) повышение самочувствия до уровня хорошего и активности до высокого уровня к концу курса введения препарата, стабилизация колебаний настроения с тенденцией к повышению до уровня хорошего;

5) снижение влечения к спиртным напиткам на 28% к концу курса введения кортексина.

Снижение влечения к алкоголю в период назначения кортексина позволяло в дальнейшем более эффективно проводить курс стационарного лечения и формировать у этих больных ремиссию. Таким образом, включение кортексина в схему терапии алкоголизма позволяет достичь

достаточно быстрого тимолептического и анксиолитического эффекта. Отмечены высокая степень переносимости и безопасности препарата и готовность пациентов принимать его в качестве компонента комбинированной терапии данного заболевания.

В основе фармакологических эффектов кортексина лежат связанные с его метаболической активностью положительные изменения концентрации важнейших нейромедиаторов, определяющих функциональный уровень центральной нервной системы. Кортексин регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга [3, 4].

Пептиды кортексина участвуют в переносе информации поврежденной части мозга о нормальных, оптимальных для него параметрах деятельности, регулируют активность клеток мозга и обладают как первичным, так и опосредованным полифункциональным действием на организм пациента. Механизм действия пептидных биорегуляторов, в том числе и кортексина, может быть объяснен с позиций регуляторного каскада. Пептидные биорегуляторы, во-первых, оказывают непосредственное информационное воздействие на клеточные структуры головного мозга, затем способствуют выходу собственных регуляторных пептидов, которые, в свою очередь, также индуцируют выход следующей группы пептидов [3, 5].

Известно, что кора головного мозга является наиболее специфичной тканью по своим регуляторным функциям. В то же время рецепторы клеток коры головного мозга обладают широкой перекрестной специфичностью по отношению к белкам—регуляторам других систем организма, в частности иммунной [3, 6]. Т.А. Скоромец [9] выявила, что под влиянием кортексина снижается повышенный титр аутоантител к NMDA-рецепторам в 1,5–2 раза, что объясняет его высокие терапевтические преимущества при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Подобного эффекта добился А.Ю. Емельянов [4], проводя лечение ЧМТ у военнослужащих, получивших специфические повреждения в ходе боевых действий. Также доказана эффективность нейропротекторного действия кортексина у больных в остром периоде травматического, сосудистого и токсического поражения головного мозга [1, 4, 5, 8]. Балланс имеющихся в кортексине аминокислот-нейромедиаторов [4]: возбуждающих (глутаминовая кислота, глутамат, аспартат, глутамин) и тормозных (глицин, таурин, фрагменты ГАМК, серин) — обеспечивает эффект снижения мышечного тонуса при патологии верхнего мотоней-

рона, а также противосудорожные свойства кортексина [10].

Клинико-биохимические исследования показывают, что кортексин оказывает нейромодулирующее воздействие на нейроны, снимая (или значительно уменьшая) блокаду NMDA-рецепторов, устраняя и предотвращая дальнейшее развитие каскадных патологических процессов [4, 8, 10]. А.А. Скоромец [9] и ряд авторов [4, 5] на основании оценки чувствительности иммунцитов крови к нейроспецифическим антигенам обоснованно полагают, что кортексин в терапии деструктивных заболеваний (нейроинфекции, нейротравма, тяжелая гипоксия) поддерживает пострадавший нейрон и снижает аутоиммунные процессы.

Таким образом, полученные результаты и их анализ на основании данных литературы показывает, что кортексин с успехом может быть применен в лечении постабстинентного синдрома у больных алкогольной зависимостью. Особенности действия кортексина является его антидепрессивная, антинеуротическая и антиастеническая направленность, что позволяет более эффективно купировать присущие постабстинентному периоду клинические проявления болезни.

Список литературы

1. Востриков В.В., Цыган В.Н., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Кортексин в терапии постабстинентного синдрома у больных алкоголизмом // Лечащий врач. — 2005. — №6. — С. 92–93.
2. Доброхотова Т.А., Уроков С.В., Зайцев О.С. и др. Кортексин в лечении больных с посттравматическим Корсаковским синдромом // Terra Med. — 2003. — №1. — С. 7.
3. Климов П.К., Барашкова Г.М. Эндогенные пептиды как единая система регуляторных веществ // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 1993. — №79. — С. 80–87.
4. Кортексин // Terra medica nova. Прил. к журн. 2004. — №1. — С. 1–24.
5. Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А.А. Скоромца и М.М. Дьяконова. — СПб.: Наука, 2005. — 224 с.
6. Нейроиммунология-2004: Тез. докл. научно-практ. конф. // Нейроиммунология. — 2004. — Т. 2, №2.
7. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика (методики и тесты): Уч. пособие. — Самара: Барбах, 1998. — 672 с.
8. Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. — СПб.: Фолиант, 2003. — 208 с.
9. Скоромец Т.А. Применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой травмы // Тез. докл. XI конгресса "Человек и лекарство". — М., 2004. — С. 342.
10. — Чутко Л.С., Кропотов Ю.Д., Юрьева Р.Г. и др. Применение кортексина в лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью у детей и подростков: Метод. рекомендации. — СПб., 2003. — 40 с.

CORTEXIN IN COMPLEX TREATMENT OF POSTABSTINENT SYNDROME IN ALCOHOLIC PATIENTS

VOSTRIKOV V.V.	PhD (Pharmacology), Chief of Division, Leningrad Regional Narcology Dispensary
BUSHKOVA N.V.	Chief of Division, Leningrad Regional Narcology Dispensary
PAVLENKO V.P.	PhD (Narcology), Assistant Professor, Dept. of Psychiatry, Military Medical Academy, St.Petersburg
SHABANOV P.D.	MD, PhD (Pharmacology), Head, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, St.Petersburg

In double blind placebo controlled randomized study, cortexin (10 mg intramuscularly every day, 14 days) was shown to possess the antiasthenic, antineurotic, mild anxiolytic and antidepressant properties in alcoholic patients in postabstinent stage of the disease. Cortexin can be recommended to introduce in the schedule of complex therapy of patient