

Оценка эффективности применения препарата Пропротен-100 в постабстинентном периоде у больных алкоголизмом с тревожно-депрессивными расстройствами

ШУЛЯК Ю.А.

засл. врач РФ, главный врач, Наркологическая клиническая больница №17
Департамента здравоохранения г. Москвы

ИУТИН В.Г.

засл. врач РФ, к.м.н., зам. главного врача, Наркологическая клиническая больница №17
Департамента здравоохранения г. Москвы

В открытом сравнительном исследовании изучалась эффективность препарата Пропротен-100 в терапии тревожных и депрессивных расстройств у больных алкоголизмом в период постабстинентных расстройств. Показано, что монотерапия пропротеном-100 не уступает по своей эффективности терапии традиционными анксиолитиками и антидепрессантами. Отмечены высокая безопасность препарата и отсутствие побочных эффектов, что имеет большое значение при формировании ремиссии и восстановлении социально-трудовой адаптации.

Введение

Распространенность тревожных и депрессивных симптомов в рамках алкогольной зависимости в период острых абстинентных расстройств достаточно высокая. Но особенно актуальными тревога и депрессия становятся в постабстинентный период и на стадии формирования терапевтической ремиссии. Задержка с назначением анксиолитиков и антидепрессантов или неадекватное их назначение (низкие дозы, кратковременность терапии), часто ведет к обострению патологического влечения к алкоголю и ранним рецидивам. С другой стороны, повышение суточных дозировок может приводить к появлению различных побочных эффектов, характерных для этой группы психотропных препаратов. Поэтому разработка и внедрение в практику новых лекарственных средств, обладающих противотревожными и антидепрессивными свойствами, — актуальная задача наркологии. В проведенном мультицентровом сравнительном клиническом исследовании отечественного препарата Пропротен-100 была выявлена его эффективность в купировании алкогольного абстинентного синдрома (ААС) различной степени тяжести в качестве монотерапии и в сочетании с традиционно применяемыми лекарственными средствами [1, 2, 3]. Авторы отмечали его положительную активность как в отношении соматовегетативной, так и психопатологической симптоматики в структуре ААС. В состав препарата входят приготовленные по методике потенцирования сверхмалые дозы антител к мозгоспецифическому белку S100, являющемуся одним из основных регуляторов интегративной деятельности головного мозга. Экспериментальные данные подтверждают нормализующее влияние пропротена-100 на уровень моноаминов в различных отделах головного мозга на модели алкогольной абстиненции, доказывают его анксиолитическую и антидепрессивную активность, сравнимую соответственно с диазепамом и amitриптилином [2].

Задачей нашего исследования было изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата пропротен-100 при лечении тревожно-депрессивных состояний в постабстинентный период и на этапе формирования терапевтической ремиссии, определение показаний

для различных групп больных с различным патохарактерологическим статусом, выявление побочных эффектов пропротена-100.

Материал и методы исследования

Исследование было открытым сравнительным рандомизированным со статистической обработкой полученных результатов. В исследование включались пациенты (мужчины и женщины) в возрасте 20—60 лет с диагнозом *алкоголизм 2-й стадии* после купирования алкогольного абстинентного синдрома (через 5—7 дней после употребления алкоголя) с тревожными и депрессивными расстройствами различной степени выраженности, без иных отчетливых психических расстройств, без декомпенсации сопутствующих соматических заболеваний.

Основными методами исследования были клинико-психопатологический и статистический. При оценке терапевтической эффективности препарата использовались специально разработанные в отделении клинической психофармакологии ННЦ наркологии МЗ РФ шкалы:

- соматовегетативных проявлений в абстинентном синдроме и постабстинентном состоянии;
- психопатологических расстройств в абстинентном синдроме и постабстинентном состоянии;
- общего клинического впечатления.

Лечение ААС в двух группах было комплексным, стандартизированным. Дифференцированность применяемых медикаментозных средств полностью определялась тяжестью проявлений болезни. В ААС (первые 3—5 дней лечения) при легкой степени тяжести применялись лишь инфузионная терапия в объеме 400—800 мл (10—30 мл на 1 кг массы тела), витамины В₁, В₆, С, РР, тиосульфат магния, хлорид калия, при средней и тяжелой степени выраженности абстинентных расстройств в терапевтические схемы добавлялись антиконвульсанты (финлепсин до 200—400 мг в сутки), транквилизаторы (феназепам 4 мг в сутки), бензодиазепины (реланиум 20—40 мг/сутки). Всем больным назначалась общеукрепляющая и симптоматическое лечение.

В постабстинентном состоянии в зависимости от выраженности аффективных расстройств, связанных с ПВА,

в терапевтические программы включались антидепрессанты (леривон 60—90 мг в сутки, коаксил 37,5 мг в сутки и пр.).

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе, наряду с терапией, проводимой в соответствии со стандартами оказания помощи наркологическим больным, пропротен-100 назначался в основной группе с первого дня развития алкогольного абстинентного синдрома по следующей схеме: перорально по 1 табл. первые 2 ч — через каждые 30 мин., а затем 4 раза в день. На этапе формирования ремиссии — по 1 табл. 2 раза в день или доза увеличивалась в зависимости от состояния. Длительность первого этапа 28—30 дней.

В дальнейшем, на втором этапе исследования (этапе формирования ремиссии), после выписки из стационара больные основной группы продолжали принимать пропротен-100, тогда как в контрольной группе психофармакотерапия проводилась только при обострении патологического влечения к алкоголю.

На этом же этапе проводилась оценка его терапевтического действия при длительном приеме.

На всем протяжении клинического исследования пациентам основной и контрольной групп проводилась индивидуальная рациональная психотерапия. Длительность второго этапа 60 дней. Общая длительность лечения составила 90 дней (12 недель).

Обследование больных осуществлялось в день поступления до начала терапии, затем в течение первых суток каждые 4 часа; в дальнейшем — на 3-, 10-, 30-, 60- и 90-й дни. Для оценки выраженности и динамики тревожных и депрессивных симптомов в структуре ААС и ПВА использовали Индивидуальную карту больного. В карту включены ведущие психопатологические симптомы: тревога, гипотимия и депрессия, дисфория, астения, апатия, нарушения сна, влечение к алкоголю.

Результаты исследования

В исследование были включены 72 больных, которые проходили стационарное лечение в отделениях Городской клинической наркологической больницы №17 г. Москвы. Все больные были разделены на 2 группы, рандомизированные по возрастным, социально-демографическим и клиническим показателям. В первой (основной) группе (36 чел.) больные принимали пропротен-100, во второй (контрольной) группе (36 чел.) больным назначалась сочетанная терапия анксиолитиками и антидепрессантами.

Как следует из табл. 1, существенной разницы усредненных возрастных и анамнестических показателей в сравниваемых группах больных выявлено не было. Возраст больных составлял от 20 до 60 лет, средний возраст в основной группе $41,8 \pm 1,74$ года, в контрольной — $43,0 \pm 1,55$ года.

Диагностика осевых синдромов зависимости проводилась по МКБ-10. Несколько короче у больных в основной группе был период злоупотребления алкоголем. Длительность заболевания в представленной выборке варьировала от 3 до 28 лет, средняя длительность — $11,4 \pm 1,48$ года в основной и $12,8 \pm 1,19$ года в контрольной группах.

Соответственно критериям включения, выборка была представлена больными со средней (II) стадией алкогольной зависимости. Об этом свидетельствовали: генерализованное патологическое влечение к алкоголю, утрата количественного и ситуационного контроля, плато толерантности к алкоголю, которое составляло у большинства больных на момент обследования от 0,5—0,7 до 1 л водки в сутки, развернутый ААС.

По темпу формирования алкоголизма больные распределились следующим образом: низкий — у 12 больных, средний — у 52, высокий темп — у восьми.

У 34 больных основной группы и у 24 больных контрольной наследственность былаотягощена алкоголизмом у ближайших родственников. У больных имелись соматические хронические заболевания, обусловленные длительной интоксикацией алкоголем (вне обострения). При обследовании основной группы у 12 больных были выявлены признаки токсического поражения печени, у шести больных в каждой группе — язвенная болезнь, хронический холецистит и кардиосклероз. У больных, получавших традиционную терапию психотропными препаратами, токсический гепатит выявлялся в 16 случаях, в четырех случаях была выявлена гипертоническая болезнь. У восьми больных в основной группе и десяти — в контрольной выявлялись признаки энцефалопатии (по заключению невропатолога).

Отрицательные социальные последствия характеризовались нарушением семейных отношений и снижением профессиональных навыков.

ААС протекал с типичными для него соматовегетативными и психопатологическими расстройствами, степень его тяжести была различной: легкая степень — у 10 больных, средняя — у 46, тяжелая — у 16.

Таблица 1

Характеристика больных по возрастным и анамнестическим показателям (средние значения и диапазон индивидуальных отклонений)

Возраст и данные анамнеза	Пропротен-100	Анксиолитики и антидепрессанты
Возраст больных (годы)	$41,8 \pm 1,74$ (20—59)	$43,0 \pm 1,55$ (22—60)
Длительность периода злоупотребления алкоголем	$19,9 \pm 1,84$ (3—34)	$21,5 \pm 1,2$ (6—42)
Длительность заболевания (годы)	$11,4 \pm 1,48$ (3—28)	$12,8 \pm 1,19$ (2—27)
Продолжительность последнего запоя (дни)	$8,5 \pm 1,66$ (2—30)	$7,9 \pm 1,0$ (3—20)
Число больных в группе	36	36

Из аффективных расстройств преобладали пониженное настроение, тревога, дисфория, внутренняя напряженность, чувство вины, также отмечались нарушения сна с кошмарными сновидениями. Из неврологических расстройств отмечались тремор рук и всего тела, глазовигательные расстройства, нарушения координации движений, шаткая походка, нарушения при выполнении пальценосовой пробы, неустойчивость в позе Ромберга. Вегетативные нарушения: бледность либо гиперемия лица, жажда, общий тремор, диспепсические нарушения, колебания АД, тахикардия. Длительность абстинентного синдрома составляла от 5—7 до 9—10 дней.

В постабстинентном состоянии часто наблюдались депрессивная (субдепрессивная) симптоматика с отчетливой астенией, сохранялись: сниженный фон настроения, тревожность, раздражительность, дисфория. Патологическое влечение к алкоголю (ПВА) отмечалось на обсессивном уровне. У небольшой части больных обнаруживалась склонность к формированию затяжных астено-депрессивных состояний, когда достаточно длительное время (1,5—2 мес.) сохранялись пониженное настроение, вялость, адинамия, истощаемость, снижение работоспособности и памяти.

В группе больных, принимавших терапию феназепамом, леривоном, коаксилом исходная средняя суммарная выраженность психопатологических симптомов ААС была сравнима с суммой симптомов в группе больных, лечившихся пропротеном-100.

Динамика редукции тревожных и депрессивных расстройств в период ААС отражена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, в обеих группах в первую очередь редукция тревожной и эмоциональной напряженности происходила практически с одинаковой скоростью в обеих группах и заметные результаты отмечались уже к 3-му дню терапии. Несколько медленнее улучшалось настроение и восстанавливался сон. У больных с выраженными диссомническими расстройствами в первые дни необходимо было дополнительное назначение бензодиазепиновых препаратов или снотворных (ивадал, имован). Более длительным оставались дисфорический компонент ААС и астения, при этом пропротен-100 у больных основной группы оказывал значительно более выраженный редуцирующий антиастенический эффект. Напротив, у пациентов, принимавших феназепам, леривон и коаксил, на фоне редукции симптомов ААС и снижения влечения к алкоголю, возникали моторная и идеаторная заторможенность, утренняя сонливость. У больных со злобно-аг-

рессивным поведением монотерапия пропротеном-100 оказывала мягкое успокаивающее, но недостаточно выраженное действие, возникала необходимость назначения корректоров поведения (неулептила, фенотиазина). Особо необходимо отметить влияние пропротена-100 на патологическое влечение к алкоголю. В группе, принимавшей этот препарат, по шкалам клинического наблюдения, интенсивность влечения была значительно меньше. Сами больные отмечали, что после каждого приема пропротена-100 спустя 20—30 мин уменьшалось и дезактуализировалось влечение к спиртному, исчезали неприятные тревожные переживания.

Полученные результаты по изучению эффективности препарата Пропротен-100 при купировании симптомов ААС в остром периоде в целом соответствуют данным ранее проведенных исследований.

В постабстинентном периоде на этапе формирования терапевтической ремиссии эффективность монотерапии пропротеном-100 оценивалась в сравнении с эффективностью назначаемых анксиолитиков и антидепрессантов: феназепама, леривона и коаксила в период актуализации ПВА и при обострении аффективных расстройств. После купирования основных проявлений ААС у 30% больных сохранялось влечение к алкоголю, а более чем у 80% больных выявлялись нерезко выраженные субдепрессивные расстройства, редко сочетающиеся с влечением к алкоголю.

Как следует из табл. 3., чаще всего отмечались астено-гипотимические расстройства с общей слабостью, повышенной утомляемостью и пониженным фоном настроения (около 30% больных), а также субдепрессивные расстройства (25% больных). Несколько реже отмечались тревожно-гипотимные и субдепрессивные расстройства с дисфорической окраской.

В процессе терапии пропротеном-100 обратная динамика различных по структуре субдепрессивных расстройств была неравномерной. Значительно быстрее редуцировались астено-гипотимные и тревожные проявления. У больных с преобладанием астении редуцирующий эффект пропротена-100 был наиболее заметен уже к концу второй недели пребывания больного в стационаре, а после выписки они быстрее реадaptировались к физическим и психическим нагрузкам. В группе сравнения астения проявлялась быстрой утомляемостью, различными соматическими жалобами. Апатия у большинства больных сочеталась с гипотимией и, как правило, эти симптомы претерпевали обратную динамику в одинаковом темпе. Умеренный стимулирующий эффект пропроте-

Таблица 2

Продолжительность (дни) психопатологических симптомов ААС у больных, принимавших психотропную терапию и Пропротен-100

Психопатологические симптомы ААС	Пропротен-100	Психотропные вещества
Тревога	3, 8 ± 0,23	4,2 ± 0,19
Гипотимия	5,7 ± 0,42	6,5 ± 0,3
Астения	5,7 ± 0,23 *	7,5 ± 0,16
Дисфория	5,8 ± 0,41*	4,3 ± 0,22
Диссомния	4,8 ± 0,75	3,1 ± 0,18
Влечение к алкоголю	2,5 ± 0,15	3,0 ± 0,54
Примечание. Результаты статистически значимы (P = 0,05).		

Таблица 3

Динамика депрессивных расстройств и влечения к алкоголю у больных, получавших Пропротен-100 и традиционную терапию

Симптомы	Исходное состояние (после купирования ААС), баллов		Конец первого месяца, баллов		Конец второго месяца, баллов		Конец третьего месяца, баллов	
	Пропротен-100	Традиц. терапия	Пропротен-100	Традиц. терапия	Пропротен-100	Традиц. терапия	Пропротен-100	Традиц. терапия
Астения	25±0,22	23±0,16	12±0,23	18±0,14	6±0,64*	15±0,15	3±0,23*	8±0,14
Апатия	10±0,15	12±0,25	8±0,52	10±0,16	6±0,35	7±0,17	2±0,28*	5±0,36
Гипотимия	15±0,16	17±0,27	7±0,35	12±0,18	3±0,46*	6±0,38	1±0,14*	3±0,25
Тревога	8±0,12	7±0,36	4±0,46	5±0,53	2±0,32*	5±0,18	2±0,15*	3±0,22
Дисфория	12±0,14	13±0,18	10±0,42	12±0,24	8±0,36	12±0,15	4±0,12*	10±0,18
Влечение к алкоголю	18±0,41	16±0,75	12±0,23	14±0,16	6±0,52*	10±0,26	2±0,45*	7±0,38
Примечание. Результаты статистически значимы (P = 0,05).								

на-100 у больных в основной группе оставался устойчивым на протяжении всего срока наблюдения и не влиял на качество сна. Тревога в структуре патологического влечения к алкоголю на этапе формирования ремиссии была более устойчивой у больных, не получавших лечение пропротеном-100, более того, обострение тревожно-гипотимических симптомов приводило к алкогольному “срыву”. Следует отметить, что возникновение тревоги у больных основной группы приводило к необходимости увеличивать частоту приемов пропротена-100 до 5–6 табл. в день. На фоне поддерживающего лечения пропротеном-100 влечение к алкоголю, проявлявшееся в виде навязчивых воспоминаний и мыслей о возможности умеренного употребления алкоголя, было непостоянным. Только в двух случаях оно сохранялось в течение всего периода наблюдения.

Число больных, высокочувствительных к терапии пропротеном-100, уже к концу первого месяца лечения превысило треть обследованных, а к концу второго месяца достигло 85%, что подтверждает его эффективность.

Несмотря на значительную отягощенность алкоголизма соматическими заболеваниями исследуемой группы больных, при продолжительном применении пропротена-100 в дозировке 1–2 табл. в сутки не было отмечено каких-либо побочных эффектов.

Таким образом, проведенная апробация препарата Пропротен-100 и сравнение его эффективности с традиционной применяемой терапией транквилизаторами и антидепрессантами подтверждает его противотревожные и антидепрессивные свойства. Эта фармакологическая активность препарата была наиболее заметна в период постабстинентных расстройств и формирования ремиссии. Влияние на психопатологическую симптоматику (гипотимию, апатию, астению) в структуре патологического влечения к алкоголю становилось наиболее выраженным к 10–12-му дню приема препарата. Отмечены его переносимость и безопасность в отношении возможности развития привыкания и осложнений. К положительным свойствам пропротена-100 следует отнести его редуцирующий эффект, который особенно важно учитывать при формировании затяжных астенических, астенодепрессивных состояний. Влияние на патологическое влечение к алкоголю становится устойчивым и клинически отчетливым при длительном приеме препарата (1–2 мес.).

При применении пропротена-100 не отмечено каких-либо побочных эффектов и осложнений, что дает преимущества перед традиционными методами лечения при формировании ремиссии и способствует сохранению социальной и трудовой активности в период лечения.

Высокая безопасность пропротена-100 позволяет использовать его больными с наличием сопутствующей соматической патологии, у которых риск развития побочных эффектов особенно высок, и пожилыми пациентами.

Рекомендованные схемы применения: в период острых абстинентных расстройств по 1 табл. первые 2 ч — через каждые 30 мин, а затем 4 раза в день. На этапе становления ремиссии — 1–2 табл. в день. В период обострения патологического влечения к алкоголю рекомендуется увеличивать частоту приема препарата до 5–6 табл. в день.

Список литературы

1. Гофман А.Г., Пятницкая И.Н., Валентик Ю.В., Крылов Е.Н., Эпштейн О.И. Препарат Пропротен-100 в купировании алкогольного абстинентного синдрома// Бюлл. экспер. биол. и медиц. — 2003. — Прил. 1. — С. 220.
2. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Анксиолитический эффект Пропротена в условиях наказуемого и ненаказуемого поведения// Бюлл. экспер. биол. и медиц. — 2003. — Прил. 1. — С. 31–33.
3. Штарк М.Б., Эпштейн О.И., Воробьева Т.М. Опыт применения препарата Пропротен-100 для лечения алкогольного абстинентного синдрома// Наркология. — 2002. — №3. — С. 9.

Efficacy of Proproten-100 evaluated in the open label comparative clinical trial in the treatment of alcoholic patients with anxiety and depressive disorders in post-withdrawal period. Demonstrated, that there were no significant difference in efficacy of Proproten-100 monotherapy in comparison with the therapy by conventional antidepressants and anxiolytics. High level of safety and absence of adverse effects shown in the clinical trial, which is to be important in early patient remission and socio-environmental adaptation.