

Применение гепатопротекторов в клинической практике

О.Н. МИНУШКИН, Л.В. МАСЛОВСКИЙ, А.А. БУКШУК*

Кафедра гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва

The use of hepatic protectors in clinical practice

O.N. MINUSHKIN, L.V. MASLOVSKY, A.A. BUKSHUK

Gastroenterology Department Scientific and Educational Medical Center of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow

Ключевые слова: гепатопротекторы, индекс фиброза, заболевания печени.

Key words: hepatic protectors, fibrosis index, liver diseases.

Гепатопротекторы (ГП) — группа лекарственных средств, предотвращающих повреждение гепатоцита и восстанавливающих нарушения структуры и функции гепатоцита или гепатобилиарной системы в целом [1, 16, 21]. Данные по клинической эффективности ГП при различных формах поражения печени характеризуются противоречивостью вследствие малого количества проведенных масштабных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [16, 28], неутешительных данных метаанализа проведенных исследований [33, 36, 37].

Тем не менее сложность этиотропной терапии заболеваний печени делает группу ГП крайне перспективными препаратами, поскольку принципиальным направлением их действия является влияние на патогенетические механизмы и замедление либо редукция патологического процесса в печени [16].

Основные требования к идеальному ГП были сформулированы R. Preisig [35]: достаточно полная абсорбция; наличие эффекта «первого прохождения» через печень; выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений; возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление; подавление фиброгенеза; стимуляция регенерации печени; естественный метаболизм при патологии печени; экстенсивная энтерогепатическая циркуляция; отсутствие токсичности.

Несмотря на то что ни один из препаратов на сегодняшний день в полной мере не удовлетворяет этим требованиям [18], ГП составляют 9,2% от об-

щего количества лекарственных средств, используемых в лечении заболеваний печени [7]. При этом точные данные о механизме действия ГП отсутствуют, в связи с чем выбор препарата в каждой конкретной ситуации затруднен. Адекватному выбору препарата могла бы помочь классификация ГП, но единой классификации лекарственных средств этой группы не существует, что еще больше затрудняет выбор печеночного протектора при том или ином заболевании печени [16].

С.В. Морозов и Ю.А. Кучерявый [16] представили наиболее используемую классификацию ГП, основанную на разных классификационных признаках и мало пригодную для такого выбора: растительные препараты; препараты животного происхождения; эссенциальные фосфолипиды; аминокислоты и их дериваты; витамины, антиоксиданты и витаминоподобные препараты; прочие препараты.

Большее практическое значение имеет классификация, предложенная С.В. Оковитым [18], разделяющая ГП по происхождению и механизму действия: 1. Препараты растительного происхождения: 1) содержащие флавоноиды расторопши: гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силибор; 2) содержащие флавоноиды других растений: хофитол, катерген (цианиданол), ЛИВ-52 (гепалив). 2. Препараты животного происхождения: сирепар, лаеннек. 3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: эссенциале, ливолин форте, фосфоглив, эсливер, эплир). 4. Препараты с преимущественно детоксицирующим действием: 1) с преимущественно прямым детоксицирующим действием; 2) уменьшающие образование эндогенных токси-

нов; 3) активирующие образование эндогенных детоксикантов; 4) ускоряющие метаболизм токсинов (метадоксил). 5. Препараты разных групп.

Таким образом, существующие в настоящее время классификации ГП не очень удобны для практического использования, и задача клиницистов заключается в том, чтобы предложить такую классификацию, которая помогала бы выбрать препарат, оптимальный для конкретной клинической ситуации. Ниже приведена краткая характеристика отдельных групп ГП.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)

Все клеточные мембраны на $\frac{2}{3}$ состоят из фосфолипидов, а мембраны митохондрий — на 92% [1, 21]. Отсюда понятно, что ЭФЛ обладают цитопро-тективным действием и участвуют в поддержании нормальной текучести и репарации мембран [1, 7, 21]. К механизмам действия ЭФЛ также относятся антиоксидантный эффект [21, 27]; защита митохондрий и микросомальных ферментов от повреждения; замедление синтеза коллагена и повышение активности коллагеназы; торможение трансформации клеток Ито в коллагенпродуцирующие (антифибротический эффект) [7, 16, 21, 30]; уменьшение активности цитохрома P450 2E1, что приводит к обратному развитию жировой дистрофии [7].

По данным С. Lieber [30], прием алкоголя в сочетании с ЭФЛ предотвращал развитие фиброза и цирроза у бабуинов, тогда как бабуины, не получавшие ЭФЛ вместе с алкоголем, продемонстрировали алкогольную болезнь печени от стеатогепатита до цирроза печени. Более того, в исследовании на крысах было показано [27], что назначение животным с алкогольной болезнью печени смеси ЭФЛ нормализует не только показатели оксидативного стресса и уровень печеночного глутатиона, но и уровень печеночного S-аденозил-метионина.

Авторы настоящей публикации располагают собственным опытом лечения ЭФЛ с использованием препарата ливолин форте больных алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени в стадии стеатогепатита. В состав ливолина форте входит лецитин — 857,13 мг, содержащий ЭФЛ — 300 мг, витамин B₁ — 10 мг, витамин B₂ — 6 мг, витамин B₆ — 10 мг, витамин B₁₂ — 10 мкг, никотинамид — 30 мг, витамин E — 10 мг. Лечение проводили в течение 1 мес, суточная доза препарата составляла 2 капсулы 3 раза в день. Прием препарата в течение 1 мес привел к нормализации биохимических показателей (цитоллиз и холестаза, исходные уровни которых превышали норму в 2 раза). Переносимость препарата была хорошей, побочных реакций не регистрировалось. Это позволило предположить, что применение ливолина форте будет приводить и к уменьшению степени фиброза печени, динамику которого мы оценили с помощью индекса фиброза (ИФ).

«Золотым стандартом» диагностики степени фиброза является пункционная биопсия печени, однако этот метод имеет много ограничений в практическом использовании. Это явилось основанием для применения неинвазивных способов оценки фиброза, в частности по вычислению ИФ по шкале Боначинни. Собственные данные, полученные при сопоставлении результатов пункционной биопсии печени и ИФ, показали высокую чувствительность последнего [9, 10]. Простота и доступность получения ИФ позволяют широко использовать его для оценки результатов лечения больных диффузными заболеваниями печени в стадии фиброза (цирроза).

Мы оценили антифибротический эффект препарата ливолин форте у больных неалкогольным стеатогепатитом. В исследование включали больных с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, смешанным вариантом стеатогепатита; уровень повышения ферментов цитолиза превышал норму в 2 раза, холестаза — более чем в 2 раза; ИФ составил $3,4 \pm 1,1$ балла. Больные получали ливолин форте по 2 капсулы 3 раза в день в течение 6 мес; контроль биохимического анализа и вычисление ИФ проводились каждые 3 мес. Показатели цитолиза и холестаза нормализовались в течение первых 3 мес лечения (см. таблицу).

Как видно из представленных данных, исходно у исследуемых пациентов были повышены уровни холестерина, триглицеридов, трансаминаз, гамма-глутамат-трансферазы (гамма-ГТ). У 4 пациентов был сахарный диабет 2-го типа с повышением уровня глюкозы натощак. За 3 мес терапии ливолином форте отмечена тенденция к снижению трансаминаз, гамма-ГТ, щелочной фосфатазы. К 6-му месяцу лечения выявлено достоверное снижение АсАТ и гамма-ГТ.

ИФ в исследуемой группе, оцененный по дискриминантной счетной шкале (Боначинни), до лечения составлял $3,4 \pm 1,1$ балла, через 3 мес лечения наблюдали его достоверное снижение до $2,5 \pm 0,7$ балла. Через 6 мес ИФ оставался на прежнем уровне — $2,5 \pm 0,8$ балла (различия по сравнению с исходным уровнем достоверны, $p < 0,05$).

Клинически неалкогольный стеатогепатит проявлялся наличием тяжести после еды (40% случаев), дискомфортом в правом подреберье (30%), слабостью (30%). Следует отметить, что интенсивность симптомов была невелика. В основном заболевание характеризовалось бессимптомным или малосимптомным течением. У отдельных пациентов присутствовали диспепсические симптомы (чувство горечи во рту, тошнота, снижение аппетита).

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность ливолина форте в лечении больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом (по нормализации цитолиза и холестаза). Изучение фиброза печени (по ИФ) показало положи-

Динамика биохимических показателей исследуемых больных

Показатель	Норма	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Глюкоза	3,0—5,8 ммоль/л	5,9±2,1	5,5±1,7	5,2±0,8
Холестерин	2,0—5,2 ммоль/л	5,8±1,5	5,6±1,3	5,5±1,0
Триглицериды	0,5—1,7 ммоль/л	2,3±1,4	1,7±0,7	1,6±0,6
АлАТ	7—53	58,9±41,8	44,8±17,8	36,0±8,8
АсАТ	11—37	43,3±24,3	31,6±16,6	27,6±6,6*
Гамма-ГТ	11—50	98,7±69,9	69,9±55,6	45,2±42,1*
Щелочная фосфатаза	100—290	166,8±60,9	146,9±60,4	123,7±51,9
Билирубин	0—22 ммоль/л	14,1±5,7	12,6±3,9	13,2±4,4

Примечание. * — различия по сравнению с исходным уровнем достоверны ($p < 0,05$).

тельную динамику уже через 3 мес лечения и сохранение достигнутого эффекта к 6-му месяцу терапии. Ливолин форте продемонстрировал протективные свойства как по нормализации метаболизма гепатоцита, так и по антифибротическому эффекту. Нежелательных побочных явлений при продолжительном лечении (6 мес) в проведенном исследовании зарегистрировано не было.

Большую группу больных составляют пациенты, имеющие лекарственные поражения печени, которые начинаются с повреждения клеточной мембраны. В этих случаях ливолин форте является препаратом выбора, с которого начинают терапию и продолжают ее до восстановления структурной и функциональной активности органа.

Аминокислоты и их производные

Гептрал — S-адметионин — кофермент, принимающий участие в процессах трансметилирования (синтез фосфолипидов), транссульфатирования (участие в синтезе глутатиона, цистеина, таурина, коэнзима А) [2, 10]; синтеза полиаминов (пролиферация гепатоцитов и регенерация печени) [2, 9]. Таким образом, S-адметионин обладает антиоксидантным, детоксицирующим, цитопротективным, регенераторным действием, в клиническом аспекте устраняет проявления холестаза [7, 20, 21, 29], обладает антидепрессивным, антифибротическим [3, 18, 21] и и антинейротоксическим эффектом [18].

Клинические испытания гептрала начались в 1990 г. У больных с патологией печени продолжительное лечение гептралом сопровождалось улучшением биохимических показателей печени. Препарат также демонстрировал эффективность при назначении у женщин с внутрипеченочным холестазом при беременности; у больных депрессией, хроническим и острым панкреатитом, где он использовался для снижения окислительного стресса.

Авторы настоящей работы применяли гептрал у 60 больных с хроническими заболеваниями печени и синдромом холестаза [11]. У больных с недостаточным эффектом или резистентных к лечению была использована доза 3200 мг в сутки. Эффект гептрала за 4 нед лечения был отмечен у большей части

больных, прежде всего при алкогольном поражении печени как по клиническим, так и лабораторным показателям. Практически у всех больных, которым проводилась пролонгированная терапия, отмечались в дальнейшем положительная динамика лабораторных показателей и нормализация клинических проявлений.

Флавоноиды

Силибинин — препарат из плодов расторопши пятнистой [7]. Силибинин взаимодействует со свободными радикалами, оказывая антиоксидантное действие; специфически стимулирует РНК-полимеразу А, способствуя синтезу структурных и функциональных белков и фосфолипидов; стабилизирует клеточные мембраны и восстанавливает их проницаемость [7, 18]; препятствует проникновению в клетку некоторых гепатотоксических веществ (ядов бледной поганки) [18, 21]; замедляет скорость фиброобразования в печени (в экспериментальных исследованиях [21]).

Высокая распространенность вирусных гепатитов в последнее время заставляет искать новые пути лечения этой патологии, одним из которых стало изучение новых свойств давно известных препаратов. Так, в 2010 г. в журнале «Gastroenterology» были опубликованы данные [26], доказывающие способность силибинина и сходных веществ ингибировать РНК-зависимую полимеразу вируса гепатита С, а также оказывать ингибирующее влияние на репликацию вируса гепатита С I ν и на фактор транскрипции вируса гепатита С 2а. Дальнейшие исследования выявили способность силибинина тормозить пролиферацию и провоспалительную активность Т-клеток при HCV-инфекции [32]. Эти исследования показали перспективу использования расторопши в лечении вирусных гепатитов С.

В собственном исследовании [8] авторы оценивали эффективность комплексного препарата сибектан у больных с хроническими вирусными гепатитами различной этиологии. В группу исследования были включены 30 больных хроническими гепатитами С (26), В (2) и G (2), получавших сибектан в дозе 2 таблетки 4 раза в день в течение 30—40 дней.

Достоверное снижение уровня трансаминаз отмечали у больных со слабо и умеренно выраженной активностью заболевания, что позволило рекомендовать сибектан в первую очередь именно этой категории пациентов.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)

УДХК — гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота [12, 16]. Ее содержание в естественном пуле желчных кислот человека составляет 4%. Прием УДХК приводит к замедлению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, обладающих гепатотоксическим действием, предупреждая тем самым их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков [16].

Эффективность урсотерапии связывают с известными на сегодняшний день механизмами действия УДХК [4, 12, 16]: 1) холеретическим эффектом: вытеснение пула токсичных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; 2) цитопротективным эффектом: УДХК встраивается в клеточную мембрану гепатоцита, которая становится более устойчивой к повреждающему действию токсических агентов; 3) антифибротическим эффектом: препарат регулирует стимуляцию функции звездчатых клеток, связанную с поглощением апоптотных телец, замедляет фиброгенез; 4) иммуномодулирующим эффектом: УДХК уменьшает экспрессию молекул HLA-I класса на гепатоцитах и HLA-II класса на холангиоцитах, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,2,6, ФНО, ИФН); 5) антиоксидантным эффектом: блокирует высвобождение свободных радикалов, подавляет процессы перекисного окисления липидов; 6) антиапоптотическим эффектом; 7) гипохолестеринемическим эффектом; 8) литолитическим эффектом.

Авторы настоящей работы проводили терапию урсосаном в дозе 12,5—15,0 мг/кг в течение 6 мес 45 больным хроническим алкогольным стеатогепатитом. На фоне терапии зафиксированы: купирование клинических и биохимических проявлений болезни, значительное уменьшение жировой инфильтрации печени по данным УЗИ, уменьшение ИФ [13].

Метадоксил

Метадоксил — соединение пиридоксина и карбоксилата пирролидина. Показано [2, 5], что метадоксин, повышая активность алкогольдегидрогеназы и ацетальдегидрогеназы, ускоряет выведение из плазмы этанола и его недоокисленных метаболитов из печени, снижая период их токсического воздействия на печень и другие ткани. В экспериментах продемонстрирована выраженная антиоксидантная активность препарата (повышение концентрации АТФ в печени и восстановление содержания глута-

тиона) [24]. Кроме того, в эксперименте было доказано [17], что метадоксин имеет важные антинекротические и антифибротические свойства, не связанные ни с его описанным воздействием на метаболизм алкоголя, ни с антиоксидантной активностью. Обнаружено, что метадоксин снижает синтез предшественников волокнистых структур (фибронектина и проколлагена), а также понижает активность фермента пролингидроксилазы, способствующего превращению растворимого проколлагена в коллаген [2]. Препарат обладает также прямым холинергическим действием на ЦНС, активирует холин- и ГАМК-ергические системы, таким образом повышая концентрацию ГАМК и ацетилхолина в синаптическом пространстве. Это сопровождается антидепрессивным и психостимулирующим действием [19].

Полипrenoлы

В последние несколько лет в медицине и биохимии возрос интерес к природным низкомолекулярным биорегуляторам — полиизопреноидам и их производным. В настоящее время разрабатываются новые пути синтеза и получения из растительного субстрата этих веществ как имеющих высокую физиологическую активность и низкую токсичность. Рост интереса к природным биорегуляторам полипренолам привел к созданию препарата ропрен, который представляет собой смесь гомологов полипренолов, полученных из хвои сосны (*Pinus silvestris*) и ели (*Picea albies*). Полипренолы, входящие в состав препарата, метаболизируются в организме с образованием долихола, который принимает участие в гликозилировании протеинов. Фармакологическое действие полипренолов основано главным образом на их заместительном эффекте. Установлено, что при хронических воспалительно-дегенеративных заболеваниях печени возникает дефицит долихола и недостаточность долихофосфатного цикла, что приводит к нарушению синтеза гликопротеинов [14]. Поскольку гликопротеины осуществляют межклеточное и клеточно-матриксное взаимодействие, играют роль сигнальных молекул, входят в состав слизи, коллагена, являются иммуноглобулинами, белками плазмы, ферментами, рецепторами, некоторыми гормонами и факторами роста [6], сложно переоценить роль восполнения недостаточности полипренолов.

Обнаружение экзогенных гомологов полипренолов в липидах, полученных из гомогената печени в виде функционально активных молекул, указывает на цитопротективный эффект экзогенных полипренолов, который обусловлен как непосредственным местонахождением долихола в липидном бислое мембран, так и участием в гликозилировании белков мембранного класса [22, 23, 25, 34, 39].

Экспериментальные и клинические испытания показали гепатопротективный, антиоксидантный,

иммуномодулирующий, противовоспалительный, антифибротический, нейропротективный эффекты препарата ропрен [22, 23, 25, 38, 39].

Авторы [15] изучали препарат ропрен у 30 больных с алкогольным циррозом печени. Было показано достоверное улучшение биохимических показателей, уменьшение степени фиброза, выраженности энцефалопатии и нейропатии по шкале Янга, достоверный рост показателей качества жизни пациентов на фоне лечения ропреном.

Другие перспективные направления

Одним из перспективных направлений является использование комплексных гомеопатических препаратов, содержащих малые дозы веществ растительного, минерального и животного происхождения. Таким образом, исключается в первую очередь токсическое и аллергическое воздействие на организм человека при длительных терапевтических курсах [7].

Перспективными препаратами могут оказаться те ГП, которые помимо гепатопротективного действия оказывают влияние на другие органы и системы. Так, известно антидепрессивное действие препаратов, содержащих S-аденозилметионин [3], метадоксин [19]. Данные, полученные авторами [15] при исследовании препарата ропрен, показали как его центральное нейротропное действие, так и влияние на периферическую нейропротекцию.

Приведенные данные показывают, что успех гепатопротективной терапии зависит в первую очередь от правильного выбора ГП при той или иной нозологической форме, а также от ведущего механизма патогенеза печеночной патологии у конкретного больного. Собственный опыт использования печеночных протекторов позволяет предложить к рассмотрению классификацию ГП в зависимости от преимущественного механизма их действия.

1. Препараты с преимущественным воздействием на синдром цитолиза, уменьшающие жировую

инфильтрацию печени: ливолин форте, эссенциале форте, эсливер, фосфоглив.

2. Препараты с преимущественным воздействием на синдром холестаза:

а) препараты УДХК: урсосан, урсофальк и др.;

б) препараты, содержащие S-аденозилметионин: гептрал.

3. Препараты с преимущественно детоксицирующим действием:

а) применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации: метадоксил;

б) применяющиеся при лекарственном и других токсических поражениях:

1) содержащие флавоноиды расторопши: гепабене, легалон, карсил;

2) содержащие флавоноиды других растений: хофитол.

4. Препараты с предположительным антифибротическим эффектом, рекомендованные к применению на стадии цирроза печени:

а) препараты, содержащие флавоноиды расторопши: карсил;

б) препараты группы полипенолов: ропрен;

в) препараты УДХК.

5. ГП с предположительной противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита С — препараты, содержащие флавоноиды расторопши: силибинин, силимарин (экспериментальные данные) [26, 32].

6. Препараты, восстанавливающие биологический цикл клетки и модулирующие иммунную систему: лаеннек.

7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным эффектом, действующие на центральную и периферическую нервную систему: метадоксил, ропрен.

Мы надеемся, что избранный классифицирующий принцип поможет практическому врачу выбрать адекватный ГП, а сама классификация явится основой для ее усовершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Болезни органов пищеварения* 2001; 1: 16—18.
2. Ведрова Н.Н., Гнездилова Н.Ю. Опыт применения метадоксила в комплексном лечении алкогольных поражений печени. *Нарколог: Научно-практический журнал для врачей* 2005; 4: 24—26.
3. Гофман А.Г., Крылов Е.Н., Носатовский И.А., Ханыков В.В., Шевелева О.С., Яшкина И.В. Сравнительная эффективность гептрала и амитриптилина при лечении больных алкогольной болезнью печени. *Consilium medicum* 2003; 5: 1.
4. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М: Анахарис 2006; 448.
5. Калабрезе В., Рагуза Н., Рицца В. Воздействие карбоксилата пирролидона и пиридоксина на метаболизм этанола в печени при хроническом поступлении этанола в организм крыс. *Международный журнал исследований реакций тканей* 1995; 17: 15—20.
6. Лукьянов П.А., Журавлева Н.В. Современная гликобиология и медицина. *Вестник ДВО РАН* 2004; 3: 24—34.
7. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени. *Лечащий врач* 2002; 6: 55—58.
8. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. Гепатопротекторы в лечении хронических заболеваний печени различной этиологии. *РМЖ* 2003; 5: 1: 8—12.
9. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В., Зверков И.В. Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных с хроническими гепатитами. *Гепатология* 2005; 1: 16—23.
10. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В., Зверков И.В. Возможность клиничко-лабораторной оценки фиброза печени в условиях поликлиники. *Тер арх* 2007; 1: 19—23.
11. Минушкин О.Н. Адemetионин в лечении хронических заболеваний печени с холестазом. *Лечащий врач* 2008; 10: 70—72.
12. Минушкин О.Н. Урсодехсохоловая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога УНМЦ УДП РФ. М 2009; 20.

13. *Мишушкин О.Н.* Выбор печеночного протектора в лечении алкогольной болезни печени. Медицинский совет 2010; 3—4.
14. *Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Букишук А.А. и др.* Полипrenoлы: опыт применения у больных алкогольным циррозом печени нового класса лекарственных препаратов (предварительные данные). Креmlевская медицина. Клинический вестник 2011; 3: 80—84.
15. *Мишушкин О.Н., Масловский Л.В., Букишук А.А., Шапошникова О.Ф., Архипов С.Л.* Эффективность препарата ропрен в сравнении с эссенциале форте Н у больных алкогольным циррозом печени. Материалы 17-го Российского конгресса «Гепатология сегодня» 2012; 7.
16. *Морозов С.В., Кучерявый Ю.А.* Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М: 4ТЕ Арт 2011; 28.
17. *Муриэль П., Дехеза Р.* Фиброз и истощение запасов гликогена, вызываемое длительной желчной закупоркой: улучшение состояния при приеме метадоксина. Печень 2003; 23: 262—268.
18. *Оковитый С.В.* Клиническая фармакология гепатопротекторов. Фарминдекс Практик 2002; 3: 28—38.
19. *Подугольникова М.М.* Применение метадоксила для лечения больных с депрессивными расстройствами. В сб. научных трудов ГНЦ СиСП им. В.П. Сербского «Старые и новые проблемы пограничной психиатрии». М 1997; 151—158.
20. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М: Литтерра 2006; 552.
21. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Под ред. В.Т. Ивашкина. М: Литтерра 2009; 296.
22. *Султанов В.С., Роцин В.И., Агишев В.Г.* Опыт применения нового лекарственного препарата ропрен у больных хроническим алкоголизмом. Материалы 4-го междисциплинарного российского конгресса «Человек и проблемы зависимостей: междисциплинарные аспекты». Архангельск 2010; 48—49.
23. *Султанов В.С., Лантева Е.Н., Роцин В.И. и др.* Клиническое исследование гепатопротектора ропрен при заболеваниях гепатобилиарной системы. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2010; 4: 7—11.
24. *Феличиоли Р., Саракки И., Флаггелло М., Бартоли К.* Воздействие пиридоксин-пирролидинового карбоксилата на уровень АТФ в печени и мозге принимавших этанол крыс. Международный журнал клинической фармакологии, терапии и токсикологии 1980; 6: 277—280.
25. *Шабанов П.Д., Султанов В.С., Никитина Т.В., Роцин В.И.* Можно ли защитить мозг, применяя гепатопротекторы? Материалы 4-го междисциплинарного российского конгресса «Человек и проблемы зависимостей: междисциплинарные аспекты». Архангельск 2010; 53—54.
26. *Ahmed-Belkacem A., Ahnou N., Barbotte L. et al.* Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C Virus RNA-dependent RNA-Polymerase. Gastroenterology 2010; 138: 1112—1122.
27. *Aleynik I., Lieber C.S.* Polyenylphosphatidylcholine corrects the alcohol-induced hepatic oxidative stress by restoring S-adenosylmethionine Semyon. Alcohol and Alcoholism 2003; 38: Issue 3: 208—212.
28. *Harrison S.A., Kadakia S., Lang K.A., Schenker S.* Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. Am J Gastroenterol 2002; 97: 11: 2714—2724.
29. *Lieber C.S., Casini A., Decarli L.M., Kim C.-I., Lowe N., Sasaki R., Leo M.A.* S-Adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. Hepatology 1990; 11: Issue 2: 165—172.
30. *Lieber C.S.* Hepatic and metabolic effects of ethanol: pathogenesis and prevention. Ann Med 1994; 26: 325—330.
31. *Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N., Melchionda N., Rizzetto M.* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology 2003; 37: 4: 917—923.
32. *Morishima C., Shuhart M.C., Wang C.C. et al.* Silimarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2010; 138: 671—681.
33. *O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J.* Alcoholic liver disease. Acp practice guidelines. Am J Gastroenterol 2010; 105: 14—32.
34. *Pennock J.F., Hemming F.W., Morton R.A.* Dolihol a naturally occurring isoprenoid alcohol. Nature 1960; 186: Issue 4723: 470—472.
35. *Preisig R.* Supplements to the editorial. Liver protection therapy. Schweiz Rundsch Med Prax 1970; 59: 45: 1559—1560.
36. *Rambaldi A., Jacobs B.P., Iaquinto G. et al.* Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases—a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2583—2589.
37. *Rambaldi A., Gluud C.* S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD002235.
38. *Sviderski V.L. et al.* Analysis of the effect of the poliprenol preparation Ropren and the choline alphoscerate preparation Gliatilin on the membrane-bound and soluble forms of cholinesterasis and monoamine oxidase of rat brain and serum in the tetrachlormetane model system of hepatic encephalopathy. Doklady Akademii Nauk 2007; 412: 3: 412—416.
39. *Vyalov S.S.* Polyprenols effect on inflammation and liver fibrosis. Liver and Immunology 2011; 25.

Плейотропные эффекты метадоксила в лечении острых и хронических алкогольных интоксикаций

Быков Ю. В.¹, Беккер Р. А.²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Независимый исследователь в области психофармакологии, Азур, Израиль

Резюме. В настоящей статье представлен обзор современных научных данных, касающихся эффективности и безопасности применения метадоксила на разных этапах лечения алкогольной болезни (при острой алкогольной интоксикации, при алкогольном абстинентном синдроме, в постабстинентном периоде), а также обзор преимуществ применения метадоксила у таких пациентов за счёт оказываемых этим препаратом нейро- и гепатопротективных эффектов. Описан клинический случай из собственной практики авторов, в котором применение метадоксила в составе комплексной терапии способствовало не только стабилизации ремиссии алкогольной зависимости, но и уменьшению проявлений коморбидных психических (обсессивно-компульсивное расстройство) и соматических (алкогольная жировая болезнь печени) заболеваний.

Ключевые слова: метадоксил, метадоксин, пиридоксин, алкогольная зависимость, алкогольная жировая болезнь печени, алкогольный абстинентный синдром, стабилизация ремиссии

Информация об авторах

Быков Юрий Витальевич — e-mail: yubikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9376-7854>

Беккер Роман Александрович — e-mail: romanbekker2022@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-07733405>

Как цитировать: Быков Ю.В., Беккер Р.А. Плейотропные эффекты метадоксила в лечении острых и хронических алкогольных интоксикаций. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2023; 57:3:98-106. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-869>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pleiotropic effects of Metadoxil in the treatment of acute and chronic alcohol intoxications

Yuri V. Bykov¹, Roman A. Bekker²

¹Stavropol State Medical University, Stavropol Russia

²An independent researcher in psychopharmacology, Azur, Israel

Summary. This article presents a review of modern scientific data concerning the safety and efficacy of the use of Metadoxil at different stages of the treatment of alcohol use disorder (from acute alcohol intoxication to the alcohol withdrawal syndrome, to the post-withdrawal period and remission stabilization), as well as a review of the advantages of Metadoxil use in such patients, due to the neuro- and hepatoprotective effects of this medication. Authors also describe a clinical case from their own practice. In the aforementioned case, the use of Metadoxil as a part of combination therapy contributed not only to the stabilization of remission of the alcohol use disorder, but also to diminishing of symptoms of comorbid mental (obsessive-compulsive disorder) and somatic (alcoholic fatty liver disease) diseases.

Keywords: Metadoxil, metadoxine, pyridoxine, alcohol use disorder, alcohol dependence, alcoholic fatty liver disease, alcohol withdrawal syndrome, remission stabilization

Information about the authors

Yuri V. Bykov — e-mail: yubikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9376-7854>

Roman A. Bekker — e-mail: romanbekker2022@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

To cite this article: Bykov YuV, Bekker RA. Pleiotropic effects of Metadoxil in the treatment of acute and chronic alcohol intoxications. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2023; 57:3:98-106. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-869>. (In Russ.)

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: romanbekker2022@gmail.com

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: romanbekker2022@gmail.com

Актуальность данного исследования обусловлена высокой распространённостью различных стадий алкогольной болезни, включая злоупотребление алкоголем и алкогольную зависимость (АЗ) в популяции. По состоянию на 2018 год в мире насчитывалось 318 млн пациентов с АЗ (5,1% населения Земли) [26].

Между тем, алкогольная болезнь оказывает сильное неблагоприятное влияние на психическое и соматическое здоровье человека, страдающего от неё. Не существует ни одного органа или системы, которые бы не были затронуты вредным влиянием алкоголя при злоупотреблении им. В частности, повреждающему воздействию алкоголя особенно подвержены печень (алкогольная жировая болезнь печени — АЖБП, алкогольный гепатит, цирроз печени) и нервная система (алкогольная полинейропатия, алкогольные психозы, алкогольная деменция и др.). Это, в свою очередь, обуславливает большую нагрузку на семью пациентов, на медицинскую систему и систему социальной поддержки населения [12, 13, 32, 36]. Так, в 2012 году в России было зарегистрировано примерно 232 тысячи смертей, так или иначе связанных с чрезмерным употреблением алкоголя (острым или хроническим), из них примерно 71 тысяча смертей среди женщин и 161 тысяча среди мужчин. Потери в качестве и продолжительности жизни россиян, обусловленные алкогольной болезнью, по состоянию на 2012 год оценивались в 13 миллионов 900 тысяч так называемых DALY (disease-adjusted life years). Более того, есть основания полагать, что эта статистика является существенно неполной и заниженной [36].

Между тем, уровень психосоциального стресса россиян в последние годы, по ряду причин, значительно повысился, по сравнению с 2012 годом, как и уровень потребления алкоголя в России. Всё это обуславливает особую актуальность улучшения методов лечения АЗ как для всего мира, так и, в особенности, для России. При этом очень важным является поиск таких методов лечения АЗ, которые были бы способны не только эффективно снижать выраженность патологического влечения к алкоголю, но и уменьшать вред, наносимый употреблением алкоголя различным тканям, органам и системам организма пациента с АЗ [32, 36].

Целью данного исследования является обзор современной доказательной базы, посвящённой плейотропным эффектам препарата метадоксил (международное непатентованное наименование (МНН) — метадоксин) в лечении острых и хронических алкогольных интоксикаций, алкогольной болезни на разных её стадиях, а также представление клинического случая из собственной практики авторов, где метадоксил оказался эффективным в составе комплексной терапии АЗ у пациента с коморбидными психическими (обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)) и соматическими (АЖБП) патологиями, за счёт оказываемых им дезинтоксикационного, нейропротективного и гепатопротективного эффектов.

Метадоксил (пиридоксина L-пирролидона карбоксилат): история синтеза молекулы, доказательная база и включение в стандарты терапии

Метадоксил (пиридоксина L-пирролидона карбоксилат) был впервые синтезирован в Италии в конце 1970-х годов, в процессе изучения фармакологической активности различных производных витаминов группы В, в том числе пиридоксина (витамина В₆). Молекула метадоксила представляет собой ионную пару, которая состоит из двух компонентов — пиридоксина и L-пирролидона карбоксилата. Оба компонента обладают самостоятельной фармакологической активностью. При этом они взаимно усиливают (потенцируют) биохимические и физиологические эффекты друг друга [25]. Изначально же вдохновило итальянских исследователей на поиск фармакологически активных веществ среди производных витамина В₆ — появление в те же годы таких препаратов, как хлорметиазол (гемитиамин) — производное витамина В₁ со снотворными и анксиолитическими свойствами и способностью купировать проявления алкогольного абстинентного синдрома (ААС) [25].

Уже в 1984 году метадоксил прочно вошёл в клиническую практику в Италии. В исследованиях середины-конца 1980-х годов были показаны его противорвотное и дезинтоксикационное действие при хронической почечной недостаточности (ХПН) с уремией [23], его способность снижать оксидативный стресс и степень жирового перерождения печени у пациентов с АЗ, снижать уровень печёночных ферментов в крови, улучшать функцию печени [34], улучшать психическое состояние и когнитивные способности пациентов с АЗ, уменьшать поведенческие нарушения, связанные с АЗ [20]. Немного позднее, уже в конце 1980-х годов, было показано, что метадоксил эффективен также в купировании проявлений ААС, в лечении острых отравлений алкоголем (включая коматозные состояния, требующие интубации трахеи и проведения искусственной вентиляции лёгких), в уменьшении патологического влечения к алкоголю в постабстинентном периоде [33]. В марте 1991 года метадоксил получил регистрацию в СССР (номер свидетельства о регистрации П-8-242 N002053) [17].

Таким образом, к настоящему времени метадоксил является уже давно и хорошо изученным препаратом, с 39-летней историей успешного применения в лечении АЗ на разных её этапах в Италии и странах ЕС, и с 32-летней историей успешного применения сначала в СССР, а затем — в России и странах СНГ в тех же целях [17]. Клиническая эффективность и безопасность применения метадоксила на всех этапах лечения алкогольной болезни (как при острой алкогольной интоксикации, так и при купировании ААС, и в постабстинентном периоде) — на данный момент подтверждены уже десятками исследований, включая целый ряд двойных слепых плацебо-кон-

тролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) [19, 21, 22, 29, 37], а также рядом исследований реальной клинической практики [28].

Обширная доказательная база и большой накопленный опыт применения метадоксила в повседневной клинической практике лечения различных стадий алкогольной болезни — позволили включить метадоксил в официальные «Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной зависимости в РФ», разработанные Российским обществом психиатров в 2019-м году и затем утверждённые Министерством здравоохранения РФ, в «Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени», разработанные и утверждённые в 2017 году, а также в приказ МЗ РФ от 01.06.2022 № 375н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи взрослым при острой интоксикации психоактивными веществами (диагностика и лечение)» [10, 11, 16]. Важным моментом, обуславливающим удобство применения метадоксила в качестве последовательной непрерывной терапии на всех этапах лечения алкогольной болезни — является то, что этот препарат выпускается в двух лекарственных формах — как в инъекционной форме, которая очень удобна на этапе купирования острой алкогольной интоксикации или ААС, так и в форме таблеток, которые удобны на этапе поддерживающей терапии АЗ, при формировании и закреплении ремиссии [7, 6].

Материал и методы

С целью составления обзора современной научной литературы об эффективности и безопасности применения метадоксила на разных этапах лечения алкогольной болезни — авторами был проведён поиск по ключевому слову *metadoxine* с использованием поисковых систем и баз данных PubMed, Google Scholar, Elsevier ClinicalKey, Elsevier ScienceDirect, и по ключевым словам «метадоксин», «метадоксил» в базе данных РИНЦ e-library. Найденные данные были затем отсортированы по дате публикации, проанализированы на предмет их релевантности, обобщены и представлены в настоящем обзоре в секции «Результаты».

Результаты

Возможности метадоксила в составе комплексной терапии острой алкогольной интоксикации

В двух систематических обзорах от 2023 года было подтверждено, что метадоксил эффективен и безопасен в лечении острой алкогольной интоксикации. Механизм действия метадоксила при этом состоянии сводится к тому, что он индуцирует (повышает активность) печёночных ферментов, которые принимают участие в метаболизме

алкоголя и ацетальдегида (алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы, соответственно). Это приводит к укорочению $T_{1/2}$ этанола и ацетальдегида в организме и к повышению их выведения с мочой [30, 31].

Так, в частности, две группы российских авторов (из Московского НИИ психиатрии и из клиники им. Бехтерева в Санкт-Петербурге), в кооперации друг с другом и с итальянскими авторами, в 2002-м году предприняли двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое РКИ по применению метадоксила в лечении острой алкогольной интоксикации. В этом РКИ приняли участие 58 пациентов обоего пола с серьёзными (клинически значимыми) проявлениями острой алкогольной интоксикации различной степени тяжести. Все они были рандомизированы к получению либо 900 мг метадоксила однократно внутривенно (29 человек), либо плацебо (также 29 человек). Выраженность клинических проявлений острой алкогольной интоксикации, уровень сознания, функция внешнего дыхания и необходимость в респираторной поддержке, уровни этанола и ацетальдегида в плазме крови и другие биохимические показатели оценивались до вмешательства, а затем — через 30 минут, 1 час, 2, 3, 6, 9 и 12 часов после вмешательства [37].

Авторам данного исследования удалось показать, что лечение метадоксилом существенно укорачивает $T_{1/2}$ этанола в плазме крови (с $6,70 \pm 1,84$ часа до $5,41 \pm 1,99$ часа, $p < 0,013$). Это транслируется в более быстрое и более значительное уменьшение тяжести симптомов острой алкогольной интоксикации, и в укорочение времени восстановления ясного сознания и адекватного поведения с 2,34 часа до 0,95 часа ($p < 0,013$), в улучшение функции внешнего дыхания и кровообращения, уменьшение потребности в респираторной и/или прессорной поддержке. Через 2 часа средняя степень снижения симптомов интоксикации в группе метадоксила составила 68,28% от исходного уровня, тогда как в группе плацебо — 44,27% от исходного уровня ($p < 0,002$). Кроме того, авторам этого исследования также удалось показать, что лечение метадоксилом уменьшает степень острого алкогольного повреждения печени. Через 6, 9 и 12 часов после вмешательства уровни печёночных трансаминаз в группе метадоксила были в среднем на 35% ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,002$). При этом лечение метадоксилом хорошо переносилось и было безопасным, побочных эффектов от его применения зафиксировано не было [37].

В том же 2002 году группа мексиканских исследователей под руководством Диаса Мартинеса предприняла открытое рандомизированное клиническое исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность добавления 300 мг метадоксила однократно внутривенно к стандартной терапии острой алкогольной интоксикации, по сравнению с только стандартным лечением [29].

В этом исследовании приняли участие 52 пациента с серьёзными (клинически значимыми)

симптомами острой алкогольной интоксикации разной степени тяжести. Все они были рандомизированы к получению либо метадоксила 300 мг внутривенно однократно, в дополнение к стандартной терапии, либо только стандартной терапии, и затем наблюдались в течение 2-х часов. Авторы этого исследования показали, что за 2 часа наблюдения у значительно большего процента пациентов, получивших в дополнение к стандартной терапии метадоксил (76,9%), чем среди пациентов, получавших только стандартное лечение (42,3%) — наблюдалось снижение степени выраженности острой алкогольной интоксикации хотя бы на одну ступень стандартной оценочной шкалы и/или снижение глубины алкогольной комы по шкале Глазго хотя бы на одну ступень. Кроме того, применение метадоксила также привело к более выраженному снижению уровня этанола в плазме крови через 2 часа. В группе метадоксила это снижение составило $-105,4 \pm 61,5$ мг/дл, а в контрольной группе $-60,1 \pm 38,6$ мг/дл. Переносимость и безопасность метадоксила и в этом исследовании была очень хорошей, побочных эффектов зафиксировано не было [29]. Вместе с тем, Диас Мартинес и соавторы полагают, что, хотя адьювантное применение метадоксила приводит к более быстрому снижению уровня этанола и ацетальдегида в плазме крови, по сравнению с только стандартным лечением — эффект клинического улучшения при применении метадоксила для лечения острой алкогольной интоксикации связан **вовсе не только** с ускорением элиминации этанола и ацетальдегида из организма, но и с нейромедиаторными взаимодействиями метадоксила. Они полагают, что биохимическое (снижение уровня этанола в крови) и клиническое (прояснение сознания) улучшение, хотя и наблюдаются при применении метадоксила одновременно, но являются **частично** независимыми эффектами [29].

Кроме того, метадоксил (как и пиридоксин, производным которого он является) обладает также противорвотным действием, проявляющимся в различных контекстах — в том числе и в контексте острой алкогольной интоксикации [30, 31].

Вклад метадоксила в купирование алкогольного абстинентного синдрома

Метадоксил оказался эффективным и безопасным средством в составе комплексной терапии ААС [3, 8, 24, 35]. ААС сопровождается сильнейшей нейромедиаторной бурей: снижением активности ГАМКергических систем, повышением активности глутаматергической, моноаминергических, холинергических систем. Это проявляется вегетативной бурей (тахикардия, тремор, гипергидроз, головная боль, колебания артериального давления, повышение температуры тела и т.п.), нарушением сна, тревогой, судорогами, психозом или делирием (в зависимости от тяжести течения ААС). Входящий в состав молекулы метадоксила витамин В₆ (пиридоксин) — необходим для биосинтеза многих ключевых нейромедиаторов,

принимающих участие в патогенезе ААС, в том числе ГАМК и глутамата (является кофактором глутамат-декарбоксилазы и ГАМК-трансаминазы), всех трёх моноаминов (является кофактором для 5-триптофан- и дофа-декарбоксилазы). Витамин В₆ необходим и для нормального усвоения организмом магния, и для обеспечения митохондриального дыхания [24, 35].

Другой же компонент молекулы метадоксила — L-пироглутамат (L-пирролидона карбоксилат) — является сырьём для биосинтеза ГАМК и L-глутамата (L-ортоглутамата). Поэтому применение метадоксила при купировании ААС способствует не только коррекции всегда имеющегося у пациентов с АЗ дефицита витамина В₆, но и восстановлению нормального нейромедиаторного баланса, купированию оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, более раннему купированию вегетативной бури, симптомов тревоги, нарушений сна, алгических явлений и др., ослаблению патологического влечения к алкоголю [3, 8, 24, 35]. Взаимодействие метадоксила с различными нейромедиаторными системами мозга способствует также восстановлению когнитивных функций на фоне ААС и в раннем постабстинентном периоде. Этот эффект метадоксила весьма важен. От сохранности когнитивных функций пациента зависит наличие у него критики к своему состоянию, а значит — и стабильность ремиссии АЗ после купирования ААС [3, 8, 24, 35]. При лёгких степенях ААС, не требующих применения психотропной терапии, метадоксил может применяться в монотерапии. При более тяжёлом течении ААС метадоксил способствует уменьшению продолжительности и тяжести психоза или делирия, уменьшению потребности в бензодиазепинах и барбитуратах, повышению выживаемости больных, улучшению функции печени [1, 3, 28].

Возможности применения метадоксила в составе комплексного лечения в постабстинентном периоде

Благодаря тем же взаимодействиям с различными нейромедиаторными системами ЦНС, которые обуславливают эффективность метадоксила при купировании ААС, данный препарат обладает способностью уменьшать патологическое влечение к алкоголю, способствовать стабилизации ремиссии, снижению частоты и тяжести срывов в повторное употребление алкоголя у пациентов в постабстинентном периоде [8, 9].

В 2023 году был опубликован систематический обзор и мета-анализ различных методов лечения АЗ, включая как давно устоявшиеся и ставшие общепринятым стандартом (например, применение дисульфирама, акампросата, налтрексона, метадоксила), так и сугубо экспериментальные (например, трансплантация фекальной микробиоты, или применение инкретиномиметиков, баклофена, топирамата) [27]. Авторы этого систематического обзора и мета-анализа пришли к выводу, что применение метадоксила в лечении

АЗ не уступает по противорецидивной активности применению налтрексона и акампросата. При этом, в отличие от применения налтрексона или дисульфирама, применение метадоксила не ассоциируется с проявлениями гепатотоксичности. Напротив, лечение метадоксилом пациентов с АЗ ассоциируется с улучшением функции печени [27]. В отличие от применения дисульфирама и топирамата, применение метадоксила не ассоциируется с риском развития депрессии, психоза или когнитивных нарушений («антабусные психозы» и «антабусные депрессии» из-за блокады дисульфирамом дофамин-бета-гидроксилазы, «синдром принудительной нормализации ЭЭГ» или депрессия, когнитивные нарушения или нарушения памяти на фоне приёма топирамата). В отличие от налтрексона и инкретиномиметиков, метадоксил не ассоциируется с ангедонией (утратой способности испытывать радость и удовольствие от жизни), с риском развития депрессии или с повышением суицидального риска. Напротив, применение метадоксила ассоциируется с улучшением когнитивных функций и общего психического состояния пациентов с АЗ, с уменьшением у них проявлений тревоги и депрессии, ангедонии, нарушений сна [27]. Это, по сути, означает, что у пациентов с серьёзными нарушениями функции печени, вызванными злоупотреблением алкоголем — терапевтические возможности лечения АЗ оказываются в значительной степени ограничены, из-за противопоказаний к применению дисульфирама и налтрексона. У пациентов с серьёзными психическими или когнитивными нарушениями на фоне АЗ — могут оказаться противопоказанными также топирамат или, например, инкретиномиметики. Всё это делает для подобных пациентов метадоксил если не идеальным, то, во всяком случае, одним из наиболее предпочтительных вариантов выбора терапии для лечения патологического влечения к спиртному [27].

Плейотропность фармакологических эффектов метадоксила в организме

По данным ВОЗ, каждый второй случай цирроза печени в мире связан с избыточным употреблением алкоголя, а АБП развивается у 60–100% лиц, злоупотребляющих алкоголем, и практически у каждого пациента с АЗ [14]. Поэтому важнейшей задачей при лечении АЗ является подбор такой антиалкогольной (снижающей интенсивность патологического влечения к алкоголю) терапии, которая бы положительно влияла на функциональное состояние печени или, как минимум, не ухудшала его (не обладала собственной гепатотоксичностью).

Гепатопротективное действие метадоксила реализуется за счёт ряда механизмов. Он улучшает метаболизм жирных кислот в печени, восстанавливает нормальное соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот в плазме крови, способствует восстановлению запасов АТФ, глутатиона и гликогена в печени, предот-

вращает структурную дегенерацию гепатоцитов и их некроз или апоптоз при остром воздействии алкоголя, суррогатов алкоголя и других гепатотоксинов, тормозит развитие фиброза и цирроза печени [2, 4, 13].

Это подтверждено рядом исследований. Например, в исследовании С. Н. Мехтиева добавление метадоксила к стандартной терапии пациентов с алкогольным гепатитом в течение 30 дней способствовало уменьшению выраженности клинической симптоматики гепатита, снижению интенсивности цитолиза клеток печени, уменьшению холестаза. Кроме того, в группе метадоксила также был ниже риск развития печёночных осложнений при лечении АЗ. Почти у 50% пациентов с алкогольным гепатитом, получавших метадоксил, явления печёночной энцефалопатии полностью регрессировали. В том же исследовании изучалось изменение биохимических показателей функции печени при добавлении метадоксила, в сравнении с только стандартной терапией. Для каждого изученного показателя (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, прямой билирубин) — через 30 дней терапии снижение до нормальных показателей или клинически значимое снижение по сравнению с исходным уровнем гораздо чаще наблюдалось в группе метадоксила, чем в группе контроля [15].

Нейропротективное действие метадоксила связывают с его влиянием на выработку различных нейромедиаторов, в частности ГАМК, серотонина, ацетилхолина, глутамата, с восстановлением дофаминергического баланса [5, 18, 38].

Практические аспекты применения метадоксила на разных этапах лечения алкогольной болезни

А) При острой алкогольной интоксикации

В зависимости от степени интоксикации метадоксил рекомендуется применять в/м или в/в дозе 1–2 ампулы. Для в/в введения метадоксил разводят в 500 мл 0,9% р-ра NaCl и вводят капельно в течение 1,5 часа. Для в/м введения метадоксил разводить не нужно. При лёгкой степени алкогольной интоксикации можно дать метадоксил перорально (2 таблетки).

Б) При алкогольном абстинентном синдроме

Метадоксил при ААС может быть назначен перорально (2 таблетки в сутки), или в/м (1–2 ампулы в сутки), или в/в капельно (1–2 ампулы, разведённые в 500 мл 0,9% р-ра NaCl в течение 1,5 часа), в зависимости от клинической ситуации.

В) В постабстинентном периоде

1. В раннем постабстинентном периоде метадоксил можно применять курсом в/м или в/в болюсно по 1–2 ампулы ежедневно в течение 10–15 дней. Также возможно в/в капельное введение 1–2 ампул, разведённых в 500 мл 0,9% р-ра NaCl (1,5-часовая инфузия) в течение такого же срока. В дальнейшем рекомендуется перевод на пероральный приём метадоксила по 1 та-

блетке 2 раза в сутки, курсом не менее 90 суток. При необходимости курс лечения метадоксилом можно повторить.

2. Терапию метадоксилом в постабстинентном периоде можно начать и сразу с применения пероральной формы, в дозе 1 таблетка 2 раза в сутки, курсом не менее 90 суток, при необходимости — повторными курсами.

Представление клинического случая

Анамнез: Мужчина 1985 г. р. Наследственность психопатологически отягощена по отцовской линии. Отец и дед по линии отца страдали от АЗ. Дед умер от алкогольного цирроза печени. Отец покончил жизнь самоубийством на фоне сильного алкогольного опьянения. Обратился с жалобами на систематическое злоупотребление алкогольными напитками (не менее 2 л пива ежедневно вечером, а в выходные дни — крепкие напитки до состояния сильного алкогольного опьянения с эпизодами выключения сознания, на протяжении последних 7 лет), конфликты в семье на этой почве, нарушения памяти, проблемы со сном, тревогу, внутреннее напряжение (неспособность расслабиться), умеренно сниженный (до степени субдепрессии) фон настроения. У пациента также было выявлено обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) с мизофобией (частое мытьё рук, боязнь загрязнения). При соматическом обследовании было обнаружено ожирение 1-й степени (масса тела на момент обращения — 103 кг, рост — 176 см, индекс массы тела (ИМТ) — 33,3 кг/м²), а также АЖБП средней тяжести, умеренное повышение печёночных ферментов. Ранее данный пациент к врачам не обращался, лечения не получал.

Диагноз: F10.2 (Синдром алкогольной зависимости) + F42.2 (ОКР со смешанными обсессиями и компульсиями) + E66.0 (Ожирение, вызванное избыточным поступлением энергетических ресурсов) + K70.1 (АЖБП).

Лечение: Данная клиническая картина диктует необходимость подбора такой психофармакотерапии (ПФТ), которая бы эффективно воздействовала как на патологическое влечение к алкоголю, так и на тревогу, субдепрессию и проявления ОКР. Кроме того, необходимо было также добиться улучшения функционального состояния печени и снижения массы тела. На начальном этапе подбора ПФТ, после купирования острых проявлений ОАС, данному пациенту были назначены антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) — флуоксетин, с постепенным доведением дозы до 80 мг/сут, антиглутаматергический противозипептический препарат (ПЭП) топирамат, с постепенным доведением дозы до 100 мг/сут, инкретиномиметик семаглутид (Ozempic) 2 мг подкожно ежедневно. Выбор именно этих препаратов был обусловлен известным их положительным влиянием как на

симптоматику ОКР, так и на патологическое влечение к алкоголю и на массу тела.

Тем не менее, на фоне 3 месяцев данной терапии влечение к алкоголю у этого пациента полностью не проходило. В течение этих 3 месяцев у пациента периодически случались срывы в употребление алкоголя, хотя и в меньших, чем до приёма ПФТ, количествах. Поскольку метадоксил, активно взаимодействуя с ГАМКергической, глутаматергической, холинергической и моноаминергическими системами мозга, снижает патологическое влечение к алкоголю и тяжесть проявлений ААС, одновременно улучшая функциональное состояние печени, а за счёт своего нейропротективного действия может также оказывать положительное воздействие на течение коморбидных психических патологий (ОКР, депрессивных / субдепрессивных и тревожных состояний) — то было решено добавить метадоксил в дозе 500 мг 2 раза в сутки курсом 90 суток в схему лечения данного пациента. Пациенту также было рекомендовано систематическое посещение собраний Анонимных Алкоголиков.

После курсового лечения метадоксилом патологическое влечение к алкоголю у данного пациента значительно ослабло, и он смог поддерживать установку на полную трезвость. Таким образом, проводимая комплексная терапия привела к становлению у пациента стойкой ремиссии как по линии АЗ, так и по линии ОКР, тревоги и субдепрессии. Следует также отметить, что никаких дополнительных побочных эффектов от адъювантного курсового применения метадоксила у данного пациента отмечено не было. В настоящее время трезвость у данного пациента поддерживается более двух лет. Параллельно отмечено снижение массы тела с 103 кг до 84 кг, ИМТ = 27,1 кг/м² (данные за июнь 2023 г.). Показатели ферментов печени пришли в норму, на УЗИ органов брюшной полости от июня 2023 г. признаков жирового гепатоза найдено не было.

Мы считаем, что, поскольку влечение к алкоголю у данного пациента значительно ослабилось именно после курсового лечения метадоксилом, то в общем успехе его лечения имеется немалая заслуга именно метадоксила — и не только его влияния на патологическое влечение к спиртному, но и на проявления ОКР, субдепрессии и тревоги, на нарушения сна и когнитивных функций, а также на функциональное состояние печени.

Обсуждение

На наш взгляд, как рассмотренные нами выше данные исследований с наивысшей доказательной ценностью (РКИ) и исследований реальной клинической практики, так и представленный в данной статье клинический случай из собственной практики авторов подтверждают высокую эффективность и безопасность применения метадоксила на всех этапах лечения АЗ, в том числе у пациентов с коморбидными психическими и соматическими патологиями. Конкретно в пред-

ставленном авторами случае метадоксил применялся на постабстинентном этапе, в составе комплексной терапии, в качестве средства, снижающего патологическое влечение к алкоголю благодаря своему взаимодействию с различными нейромедиаторными системами ЦНС, и заодно улучшающего функциональное состояние печени, когнитивное функционирование пациента и течение коморбидных психических и соматических (АЖБП) патологий.

Заключение

Уникальность метадоксила заключается в том, что он является единственным препаратом на российском фармацевтическом рынке, который эффективен и безопасен на всех этапах лечения АЗ — как при купировании алкогольной интоксикации (для ускорения элиминации алкоголя и

ацетальдегида, ускорения восстановления сознания и спонтанного дыхания), так и при лечении ААС, и при купировании патологического влечения к алкоголю в постабстинентном периоде, при лечении когнитивных нарушений и нарушений функции печени у пациентов с АЗ. Удобство применения метадоксила на всех этапах лечения АЗ обусловлено также тем, что этот препарат выпускается в двух формах: инъекционная для применения в купировании ААС и/или острой алкогольной интоксикации, и пероральная таблетированная форма для поддерживающей терапии АЗ в постабстинентном периоде. Плейотропизм клинических эффектов метадоксила, среди которых — дезинтоксикационное, гепато- и нейропротективное — транслируется в клинические преимущества его применения у широкого круга пациентов с АЗ.

Литература / References

1. Баранцевич Е.Р., Курашевич К.Г. Перспективы выявления и лечения алкогольной энцефалопатии на ранней стадии заболевания. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2015;22(4):83-86.
Barancevich ER, Kurashevich KG. Prospects for identifying and treating alcoholic encephalopathy at an early stage of the disease. *Uchenye zapiski SPb-GMU im. I.P. Pavlova*. 2015;22(4):83-86. (In Russ.).
2. Безвуляк Е.И., Башарин В.А., Епифанцев А.В., Куценко В.П., Селиверстов П.В. Возможность профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;5:40-47.
Bezvuilyak EI, Basharin VA, Epifantsev AV, Kutsenko VP, Seliverstov PV. Prevention options of toxic drug-induced liver disease in patients with chemotherapy of oncological diseases. *Meditinskij sovet*. 2020;5:40-47. (In Russ.).
3. Винникова М.А., Иванец Н.Н., Ненастьева А.Ю., Жиров И.В. Место метадоксила в терапии алкогольного абстинентного синдрома, алкогольной болезни печени и алкогольной полинейропатии. *Наркология*. 2014;13(10):48-54.
Vinnikova MA, Ivanec NN, Nenast'eva AYi, ZHirov IV. Metadoksil in therapy of alcohol withdrawal syndrome, alcoholic liver disease and alcoholic polyneuropathy. *Narkologiya*. 2014;13(10):48-54. (In Russ.).
4. Вишневецкая Т.П., Сергеева Т.А., Плотницкий В.А. Сравнительное изучение антидотной терапии при отравлении парацетамолом. Многопрофильная клиника в решении проблем онкологического пациента: Научно-практическая конференция, посвященная 55-летию СПб больницы РАН - Санкт-Петербурга. 2017.
Vishneveckaya T.P., Sergeeva T.A., Plotnickij V.A. Sravnitel'noe izuchenie antidotnoj terapii pri otravlenii paracetamolom. *Mnogoprofil'naya klinika v reshenii problem onkologicheskogo pacienta*: Nauchno-prakticheskaya konferenciya, posvyashchennaya 55-letiyu SPb bol'nicy RAN - Sankt-Peterburga. 2017. (In Russ.).
5. Вознюк О.П. Особенности диагностики и клиники церебральных ишемических инсультов у лиц трудоспособного возраста на фоне острой алкогольной интоксикации: дис. — Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова, 2012.
Voznyuk O.P. Osobennosti diagnostiki i kliniki tserebral'nyh ishemicheskikh insultov u lits trudosposobnogo vozrasta na fone ostroi alkogol'noi intoksikatsii : dissertatsion. Rossijskij nauchno-issledovatel'skij neirokhirurgicheskij institut im. A.L. Polenova, 2012. (In Russ.).
6. ГРЛС метадоксил ампулы. [grls.minzdrav.gov]. Minzdrav; 2023 [процитировано 20 сентября 2023]
Доступно: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9a73a438-1e59-4bcb-aac7-7cac8db5d7da
7. ГРЛС метадоксил таблетки. [grls.minzdrav.gov]. Minzdrav; 2023 [процитировано 20 сентября 2023]
Доступно: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e47032a-4da2-46bc-a5f1-724e3d315132
8. Гуэррини И., Джентили К., Нелли Г., Гуазелли М. Проспективное исследование эффективности метадоксила в лечении алкогольной зависимости. *Наркология*. 2014;13(2):58-63.
Guerrini I, Dzgentili K, Nelli G, Guazelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. *Narkologiya*. 2014;13(2):58-63. (In Russ.).
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной зависимости РОП. [psychiatr.ru]. *Psychiatr*; 2023 [процитировано 20 сентября 2023] Доступно: <https://psychiatr.ru/download/4251>

10. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. [rsls.ru]. Rsls, 2023 [процитировано 20 сентября 2023] Доступно: https://rsls.ru/files/ABP_rec.pdf
11. Королева М.В., Меркулов С.А. Эффективность использования метадоксила при токсическом гепатите, вызванном отравлением суррогатами алкоголя. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2013;6-3(13):56-58. Koroleva MV, Merkulov SA. Efficiency of metadoxil use in toxic hepatitis provoked by alcohol substitutes poisoning. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2013;6-3(13):56-58.
12. Кошкина Е.А., Павловская Н.И., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Усенко К.Ю., Земскова Н.А. Медико-социальные и экономические последствия злоупотребления алкоголем в России. *Наркология*. 2009;8(11):24-31. Koshkina EA, Pavlovskaya NI, Yagudina RI, Kulikov AY, Usenko KY, Zemskova NA. Medical, social and economic consequences of alcohol abuse in Russia. *Narkologija*. 2009;8(11):24-31. (In Russ.).
13. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение метадоксила у больных подагрой и жировой болезнью печени, ассоциированной с алкоголем и метаболическим синдромом. *Уральский медицинский журнал*. 2008;6:23-26. Kudaeva FM, Barskova VG, Nasonov EL. Use of metadoxil in patients with gout and fatty liver disease associated with alcohol and metabolic syndrome. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2007;6:41-42. (In Russ.).
14. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;4:108-116. Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dichcheva DT. Alcoholic liver disease: state-of-the-art. *Terapevticheskij arhiv*. 2014;4:108-116.
15. Мехтиева С.Н., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А., Степаненко В.В. Патогенетические подходы к диагностике и терапии алкогольного гепатита. *Лечащий врач*. 2013;2:117. Mekhtiev SN, Zinov'eva EN, Mekhtieva OA, Stepanenko VV. Pathogenetic approaches to diagnostics and therapy of alcoholic hepatitis. *Lechashchij vrach*. 2013;2:117.
16. Приказ МЗ РФ от 01.06.2022 № 375н. [moknd.ru]. Moknd; 2023 [процитировано 20 сентября 2023] Доступно: https://www.google.com/url?q=https://moknd.ru/wp-content/uploads/2022/09/375_n_intoks_prikaz_minzdrava_rossii_ot_01_06_2022_n_375n_ob_utverzhenii.pdf&sa=D&source=docs&ust=1695212025202606&usg=AOvVaw1cPLcfv-HsooJcD1OjJqj-
17. Регистрационное свидетельство метадоксила от 1991 года. [4doktor.ru]. 4Doktor; 2023 [процитировано 20 сентября 2023] Доступно: https://www.google.com/url?q=https://moknd.ru/wp-content/uploads/2022/09/375_n_intoks_prikaz_minzdrava_rossii_ot_01_06_2022_n_375n_ob_utverzhenii.pdf&sa=D&source=docs&ust=1695212025202606&usg=AOvVaw1cPLcfv-HsooJcD1OjJqj-
18. Цивинский А.Д. Черепно-мозговая травма на фоне интоксикации этанолом. *Скорая медицинская помощь*. 2003;4(1):60-65. Tsvinskiy AD. Traumatic brain injury secondary to ethanol intoxication. *Skoraya meditsinskaya pomoshch*. 2003;4(1):60-65. (In Russ.).
19. Bono G, Sinforiani E, Merlo P et al. Alcoholic abstinence syndrome: short-term treatment with metadoxine. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1991;11(1):35-40.
20. Carboni MA, Corsa R. Therapeutic use of metadoxine in alcohol-related mental and behavioral disorders. *Clin Ter*. 1987;123(6):469-473.
21. de la Tijera FH, Servín-Caamaño AI, Cruz-Herrera J et al. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Ann Hepatol*. 2014;13(3):343-352. [http://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30863-4](http://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30863-4)
22. de la Tijera FH, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zúñiga AE et al. Metadoxine improves the three- and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4975-4985. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.4975>
23. Di Paolo N, De Mia M, Gaggiotti E. Metadoxine in the treatment of vomiting in uremic patients under dialysis treatment. *Clin Ter*. 1984;110(3):221-229.
24. Emmelkamp P.G., Vedel E. Evidence-Based Treatments for Alcohol and Drug Abuse: A Practitioner's Guide to Theory, Methods, and Practice. Routledge, 2006.
25. Felicioli R, Saracchi I, Flagiello AM, Bartoli C. Effects of pyridoxine-pyrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1980;18(6):277-280.
26. Global status report on alcohol and health. World Health Organization (WHO). 2018.
27. Gratacós-Ginès J, Bruguera P, Pérez-Guasch M et al. Medications for alcohol use disorder promote abstinence in alcohol-related cirrhosis: results from a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2023. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000570>.
28. Guerrini I, Gentili C, Nelli G, Guazzelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2006;1:35. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-1-35>
29. Martínez MD, Martínez AD, Salcedo VV, Fuentes CC. Efficacy of metadoxine in the management of acute alcohol intoxication. *J Int Med Res*. 2002;30(1):44-51. <https://doi.org/10.1177/147323000203000107>

30. Mirijello A, Addolorato G. Treatment of acute alcohol intoxication: The role of metadoxine. *Eur J Intern Med.* 2023;110:128. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.012>.
31. Mirijello A, Sestito L, Antonelli M, Gasbarrini A, Addolorato G. Identification and management of acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med.* 2023;108:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.013>.
32. Rehm J, Imtiaz S. A narrative review of alcohol consumption as a risk factor for global burden of disease. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2016;11(1):37
33. Santoni S, Corradini P, Zocchi M, Camarri F. Metadoxine in alcohol-related pathology. *Clin Ter.* 1989;130(2):115-122.
34. Sergiacomo L, Ciancaglini R, Orlando D, Monache GD, Pesa O. Treatment of alcoholic hepatic steatosis with metadoxine. Preliminary results on the evaluation of the effects of the drug by an ultrasonographic study. *Clin Ter.* 1986;119(2):133-141.
35. Sher L. *Research on the Neurobiology of Alcohol Use Disorders.* Nova Biomedical, 2008.
36. Shield KD, Rehm J. Russia-specific relative risks and their effects on the estimated alcohol-attributable burden of disease. *BMC Public Health.* 2015;15:482.
37. Shpilena LS, Muzychenko AP, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26(3):340-346. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2002.tb02543.x>
38. Yang YM, Kim HE, Ki SH, Kim SG. Metadoxine, an ion-pair of pyridoxine and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway. *Arch Biochem Biophys.* 2009;488(2):91-99. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.07.007>.

Сведения об авторах

Быков Юрий Витальевич — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета (СтГМУ), Российская Федерация, г. Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310. E-mail: yubykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович — магистр компьютерных наук (M. Sc. in Computer Sciences), NEI Master of Psychopharmacology with Distinction, независимый исследователь в области психофармакологии; Израиль, г. Азур 5801726, ул. Бен-Гурион 26/7. E-mail: romanbekker2022@gmail.com

Поступила 28.08.2023

Received 28.08.2023

Принята в печать 29.09.2023

Accepted 29.09.2023

Дата публикации 09.10.2023

Date of publication 09.10.2023