

Результаты клинического исследования по изучению эффективности препарата Паркон в лечении больных с алкогольным абстинентным синдромом.

В.Ф. Мельников, Е.В. Баскаков, М.С. Мальшакова, В.В. Костерин, А. Г. Шмелёв

Ярославская областная клиническая наркологическая больница.

Общие сведения о препарате

«ПАРКОН», регистрационный номер: № 000254/01 - 2001

Торговое название: ПАРКОН®;

Международное непатентованное название: водорода пероксид;

Название действующего вещества: водорода перекись;

Лекарственная форма: спрей назальный дозированный;

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсоническое средство.

Фармакологическое действие Паркона и характеристика абстинентного алкогольного синдрома (ААС).

Препарат Паркон был зарегистрирован в России в 2001 году как противопаркинсоническое средство рефлекторного действия (РЛС-2005). Основное действующее вещество – низкодозированная перекись водорода, которая воздействует преимущественно на рецепторы вомероназального органа, расположенного в слизистой оболочке полости носа. Эти рецепторы имеют прямые анатомические и функциональные связи с промежуточным мозгом и базальными ганглиями (Mitchell J.B., Gratton A., 1992). Нейрохимические изменения в этих структурах, по современным взглядам, лежат в основе возникновения и развития болезни Паркинсона (Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В., 1998) и некоторых других поражений экстрапирамидной системы головного мозга. При интраназальной аппликации перекись водорода не проникает в системный кровоток и в структуры мозга. Аплицируемая в области рецепторов носовой полости, перекись водорода индуцирует рефлекторным путем эндогенные антиокислительные механизмы, представленные, в первую очередь, ферментами супероксиддисмутазой и глутатионпероксидазой мозга, и систему ингибирования MAO, преимущественно MAO-B базальных ганглиев (Гольдштейн Н.И., 2000; Гольдштейн Н.И., 2003). Кроме того, один из механизмов активации дофаминергической системы обусловлен угнетением лактотропной функции аденогипофиза. Одновременно индуцируются эндогенные механизмы ингибирования MAO-A гипоталамуса, с чем могут быть связаны антидепрессивный, антистрессорный и транквилизирующий эффекты препарата. Значительная часть лечебных эффектов Паркона находит объяснение в наблюдаемом усилении продукции АКТГ. Таким образом, основным из изученных в настоящее время механизмов действия Паркона являются нейропротекция в условиях эндогенного окислительного стресса и восстановление нарушенных нейромедиаторных взаимодействий как внутри нескольких нейротрансмиттерных систем (серотонинергической, дофаминергической), так и между рецепторными структурами различных нейромедиаторов. К одному из важных звеньев индуцируемых Парконом приспособительных изменений может быть отнесён также процессинг проопиомеланокортина и освобождение бета-эндорфинов – эндогенных субстанций с морфиноподобным действием (Гольдштейн Н.И., 2002). Вместе взятое, это объясняет адаптивные нейромодулирующие, нейропротекторные и ноотропные свойства Паркона. Не менее важной особенностью фармакологического действия Паркона является модуляция проницаемости гематоэнцефалического барьера и повышение терапевтической эффективности для ряда лекарственных субстанций, а также для действия эндогенных или вводимых извне метаболитов и их аналогов.

В настоящее время Паркон находит все более широкое применение при лечении нейродегенеративных и других заболеваний мозга (Голубев В.Л. и др., 2003; Голубев В.Л. и др., 2005). К одной из перспективных областей применения Паркона следует отнести также наркологию. Успешное лечение Парконом больных с опиийным абстинентным синдромом (Гольдштейн Н.И., Гольдштейн Р.Н., 2004) подтверждает это предположение. Эти данные, вместе с особенностями фармакологического действия препарата, послужили основанием для включения Паркона в комплексную терапию больных с опиийной (героиновой) наркоманией. Накапливающийся опыт показывает, что включение Паркона в комплексное лечение острых абстинентных состояний приводит к уменьшению интенсивности вегетативных расстройств, позволяет снизить дозы и повысить эффективность ряда медикаментозных средств, применяемых для купирования наркотического, в том числе алкогольного, абстинентного синдрома.

Алкоголизм – это хроническое психическое заболевание, вызванное злоупотреблением алкоголя и характеризующееся патологическим влечением к алкоголю и связанными с ним разнообразными (соматическими, неврологическими, психическими) последствиями хронической интоксикации, нарушениями поведения и изменениями личности. Патологические сдвиги при алкоголизме характеризуются появлением обсессивного влечения к алкоголю, систематическим приемом алкоголя и повышением толерантности к алкоголю. Если не прекратить (или хотя бы не снизить) прием алкоголя, начинает формироваться и клинически проявляться так называемый большой наркоманический синдром, включающий, в свою очередь, синдромы измененной реактивности, психической и физической зависимости.

Синдром физической зависимости включает:

- Физическое (компульсивное, насильственное) патологическое влечение;
- Абстинентный алкогольный синдром (ААС).

Клинические варианты и симптоматика ААС:

- Нейровегетативный – плохой сон, астения, вялость, потливость, отечность лица, плохой аппетит, жажда, сухость во рту, повышение или понижение АД, тахикардия, тремор пальцев рук.
- Церебральный – сильная головная боль с тошнотой, головокружением, гиперакузией, резким вздрагиванием, обмороками, эпилептоформными припадками.
- Висцеральный (соматический) – боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм, жидкий стул, субиктеричность склер, стенокардия, сердечная аритмия, одышка.
- Психопатологический – выраженные психические расстройства: суицидальные мысли и поведение, тревога, страх, подавленность, дисфория, идеи отношения и виновности, тотальная бессонница, гипнагогические галлюцинации, слуховые и зрительные иллюзии, яркие «приключенческие» сновидения, просоночные состояния с временной дезориентировкой в окружающем.

На практике наиболее часто встречается нейровегетативный вариант ААС, который при ухудшении состояния может «обрастать» дополнительной симптоматикой.

Цель и схема проведения исследования

Основной целью данного исследования было испытание препарата Паркон в комплексном лечении и в монотерапии ААС у больных с хроническим алкоголизмом.

Общая информация и схема проведения лечения: В рамках данного простого исследования основное внимание было уделено лечению ААС средней степени тяжести. Исследование эффективности препарата Паркон проводилось на пациентах в амбулаторных и стационарных условиях. Способ введения препарата – интраназальный.

Основную (лечение с применением Паркона) и контрольную (традиционное лечение) группы составили пациенты с хроническим алкоголизмом средней стадии и ААС средней степени тяжести. В каждом случае назначение и введение препарата сопровождалось

психотерапевтической подготовкой и включало информированное письменное согласие пациента. Основная группа была образована 36 пациентами (21 мужчина и 15 женщин), из которых двое обратились с алкогольной интоксикацией средней степени тяжести. Амбулаторное лечение в основной группе проходили 12 человек, стационарное – 24. Общее число больных в контрольной группе составило 36 человек, их распределение в целом было аналогичным основной группе.

По возрасту, пациенты основной и контрольной групп распределились следующим образом (табл. 1):

Таблица 1. Распределение больных основной и контрольной групп по возрасту.

Возраст пациентов (лет)	Число пациентов основной группы	Число пациентов контрольной группы
21 – 30	3	4
31 – 40	9	8
41 – 50	17	21
51 – 60	4	3
61 год и более	3	-
Всего:	36	36

При обращении в лечебное учреждение ведущими клиническими симптомами были следующие (табл. 2):

Таблица 2. Ведущие клинические симптомы у больных основной и контрольной групп.

Симптомы	Количество случаев	
	Основная группа	Контрольная группа
Головная боль	26	23
Инсомния	31	27
Нейровегетативные расстройства (потливость, тремор, колебания АД, тахикардия и т.д.)	36	30
Боли в области сердца, сердцебиение, одышка	12	14
Дискомфорт со стороны ЖКТ	20	16

В 28 случаях пациентам основной группы проводилась комплексная терапия: Паркон в сочетании с классическим детоксикационным лечением. В 8 случаях (2 стационарных и 6 амбулаторных больных) проводилась монотерапия Парконом. В эту группу вошли пациенты с преобладанием нейровегетативного синдрома в структуре неосложнённого ААС. В группе контроля пациентам проводилась классическая детоксикационная терапия.

Результаты

Клинические результаты

А) Сравнение эффективности комплексной терапии с Парконом и классической терапии. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнение клинической эффективности комплексной терапии с Парконом и классической терапии ААС.

Оценка состояния пациентов	Основная группа (комплексная терапия): сутки лечения						Контрольная группа) (классическая терапия): сутки лечения					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Смягчение основных симптомов ААС (нейровегетативный, соматический, инсомнический)	18	8	2	-	-	-	12	8	6	-	-	-
Значительное улучшение состояния пациента	3	20	4	1	-	-	-	22	11	3	-	-
Относительная нормализация состояния	-	2	6	18	2	-	-	1	5	13	5	2

Б) Монотерапия Парконом (основная группа): Смягчение основных проявлений ААС и укорочение его длительности наблюдалось в 6 случаях из 8. Как правило, нормализация состояния отмечалась на 3-4 сутки. В 1 случае при монотерапии, при нарушении пациентом режима трезвости на вторые сутки, наблюдалась многократная рвота с фобическим компонентом. В дальнейшем, на 3 сутки на фоне лечения пациент отмечал значительное улучшение состояния. В целом, у этих пациентов приблизительно в 70% случаев отмечалась быстрая и значительная редукция нейровегетативного компонента ААС (потливость, тремор, чувство внутреннего дискомфорта). Пациенты, особенно при неосложнённом ААС, в амбулаторных условиях уже на вторые сутки отмечали появление чувства психического комфорта и «прояснение сознания».

Результаты опросных и клинических биохимических исследований.

Результаты оценки уровня депрессии (опросные исследования) приведены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная таблица изменений уровня депрессии по шкале Гамильтона.

Группы пациентов	Легкая депрессия (14-17 баллов)		Средняя депрессия (18-25 баллов)		Тяжелая депрессия (25 и более баллов)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения

Основная группа (комплексная терапия)	6	1	24	-	-	-
Контрольная группа (классическая терапия)	8	7	26	2	1	-

Результаты исследования активности трансаминаз сыворотки крови приведены в таблице 5 (приведено количество случаев, исходно превышавших верхние границы нормы).

Таблица 5. Динамика изменений ферментативной активности трансаминаз сыворотки крови.

Группы пациентов	АСТ		АЛТ		ГГТ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Основная группа (комплексная терапия)	29	15	15	9	36	30
Контрольная группа (классическая терапия)	26	17	18	11	36	32

Все больные отмечали хорошую переносимость препарата; случаи побочного действия Паркона зарегистрированы не были.

Заключение

Применение Паркона обеспечивает у большинства больных смягчение основных симптомов ААС (нейровегетативных, соматических, инсомнии и др.). Это нашло свое отражение в динамике улучшения состояния пациентов. Данные, приведенные в таблице 3, демонстрируют более раннее развитие положительных клинических изменений у пациентов, получавших Паркон в комплексной терапии ААС по сравнению с группой контроля. Значительная часть наблюдавшихся эффектов может быть отнесена за счет позитивных сдвигов в психоэмоциональной сфере, в частности, за счет снижения уровня депрессии. Это позволяет объяснить значительное ускорение восстановления ряда витальных функций (аппетит, сон), пролонгирование положительной клинической динамики и сокращение сроков подготовки больных к проведению психотерапевтических мероприятий. Опыт применения Паркона в терапии ААС показал также, что положительные результаты лечения заключаются в уменьшении большинства признаков наркотической абстиненции уже в течение первых 15-30 минут после применения лечебной процедуры. При дальнейшем применении Паркона в курсе терапии эффективность каждой последующей лечебной процедуры возрастает.

Учитывая преимущественно центральные механизмы лечебного действия Паркона, прямое влияние этого препарата на положительные изменения ферментативной активности

трансаминаз сыворотки крови мы не предполагали. Действительно, различия в активности АЛТ и ГГТ в группах сравнения практически отсутствуют, а различия в активности АСТ весьма незначительны.

Исследование подтвердило также высокую безопасность Паркона как лекарственного средства, что нашло свое отражение в отсутствии побочных эффектов препарата.

В целом, на основании полученных данных уже сегодня можно сделать заключение о выраженной клинической эффективности Паркона в лечении ААС и о целесообразности применения этого препарата у больных с хроническим алкоголизмом. Дальнейшие исследования позволят углубить и расширить представления о возможностях терапевтического применения Паркона в наркологической практике.

Литература

- Голубев В.Л., Садеков Р.А., Пилипович А.А., Гольдштейн Н.И. (2003). Паркон в лечении болезни Паркинсона. Лечение нервных болезней, №2 (10)2003, с.26-29.
- Голубев В.Л., Гольдштейн Н.И., Садеков Р.А. Пилипович А.А., Гардеев С.А., Вендрова М.И., Котова О.В. (2005). Паркон в лечении рассеянного склероза. Лечение нервных болезней (в печати).
- Гольдштейн Н.И. (2000). Биофизические аспекты физиологического действия экзогенного $O_2^{\bullet-}$ на животных. Дисс... д-ра биол. наук, М., 2000.
- Гольдштейн Н.И. (2002). Активные формы кислорода как жизненно важные компоненты воздушной среды. Биохимия, т. 67, № 2, с. 194-204.
- Гольдштейн Н.И. (2003). Применение газофазного супероксида $O_2^{\bullet-}$ в клинике. Российский Медицинский Журнал, № 4, с. 49-52.
- Гольдштейн Н.И., Гольдштейн Р.Н. (2004) Международная патентная заявка №2004113408/15(014539).
- Регистр Лекарственных Средств России – РЛС. М: ООО «РЛС-2005» 2004; с. 687; с. 1110.
- Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. (1998). Экстрапирамидные расстройства. М., 127С.
- Mitchell J.B., Gratton A. (1992). Mesolimbic dopamine release elicited by activation of the accessory olfactory system: a high speed chronoamperometric study. Neurosci. Lett. Vol. 140, No 1, pp. 81-84.