

УДК: 616.89—008.441.13:362.147-036.22

К. А. Артемчук, заочний аспірант отд. клінічної і соціальної наркології  
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (м. Харків)

## ДИНАМІКА РЕДУКЦІЇ СИНДРОМУ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ ПІД ВПЛИВОМ ЦИТОФЛАВІНУ У ОСІБ ІЗ РЕЗИСТЕНТНОЮ ДО ТЕРАПІЇ АЛКОГОЛЬНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

Наведено результати дослідження редукції різних проявів синдрому відміни алкоголю в двох однорідних групах хворих із резистентною до терапії алкогольною залежністю, які одержували (група А), або не одержували (група Б) цитофлавін. Так, під впливом цитофлавіну (група А) істотно раніше та інтенсивніше відбувалася нормалізація показників гемодинаміки, редукція провідних симптомів синдрому відміни алкоголю та патологічного потягу до його вживання.

*Ключові слова:* алкогольна залежність, терапевтично резистентні форми, цитофлавін, редукція синдрому відміни алкоголю

Розповсюдженість алкогольної залежності (АЗ) в Україні та у світі має характер неінфекційної епідемії. Щорічно в амбулаторному або шпитальному режимі лікуються сотні тисяч хворих із трансформованими різновидами АЗ. З причин патоморфозу та коморбідності хвороби під впливом чисельних негативних чинників, а також багаторічного вживання медикаментів ефективність лікування цього контингенту залишається незадовільною [1; 3].

Метою дослідження є порівняльна оцінка ефективності застосування препарату цитофлавін під час лікування синдрому відміни алкоголю (СВА) у хворих на АЗ із клінічно трансформованими, терапевтично резистентними різновидами хвороби.

Завдання дослідження:

1. Створення методичного апарату для вивчення ефективності цитофлавіну у комплексному лікуванні алкогольної залежності

2. Виокремити та проаналізувати причини клінічних розбіжностей зворотного розвитку провідних синдромів алкогольної залежності у групах порівняння.

Досліджено дві групи хворих на АЗ по 90 осіб:

— група А, представники якої на тлі стандартної для обох груп раціональної психотерапії (по 20 хв щодня), одержували також стандартну для усіх детоксикацію (внутрішньовенно крапельно: NaCl 0,9 % до 1200 ml + MgSO<sub>4</sub> 25 % до 30 ml + Vit B<sub>1</sub>/B<sub>6</sub> до 10 ml + KCl 10 % до 10 ml; внутрішньом'язово — пірогенал 25—100 мкг й унітіол 5 % 5,0 мл; перорально: пірроксан — по 0,03 (2 таб.) 4 рази на день, нейровітан — по 1 таб. 3 рази на день, гідазепам — 0,05 вранці і по 0,1 удень і увечері, карбамазепін по 200 мг 2 рази на день), з однократним внутрішньовенним крапельним введенням 10 мл цитофлавіну, розведеного в 200 мл NaCl 0,9 %);

— група Б, представники якої на тлі раціональної психотерапії (по 20 хв щодня), одержували лише наведену вище стандартну детоксикацію (без цитофлавіну).

При цьому вивчали такі вітальні показники гемодинаміки як систолічний та діастолічний артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), температура тіла (t°C), ступінь важкості і зворотня динаміка СВА за допомогою скринінг-тесту CIWA-Ar [5, 8]; інтенсивність, структура й редукція патологічного потягу до алкоголю (ППА) — за допомогою глосарію Чередниченка — Альтшулера [6]; дотримання режиму тверезості в процесі детоксикації — за допомогою алкотестів (зокрема AUDIT — Alcohol Use Disorders Identification Test [7]).

Зміни показників гемодинаміки — систолічного та діастолічного АТ, ЧСС, а також температури тіла є найважливішими об'єктивними проявами того потужного гомеостатичного стресу, яким, за суттю, завжди є перехід від систематичної алкоголізації до тверезості [4]. От чому цим показникам приділяли пильну увагу (табл. 1, рис. 1).

Таблиця 1

Динаміка вітальних показників протягом детоксикації

Візити	Середні значення вітальних показників за візитами ( $M \pm m$ ), одиниці вимірювання			
	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв.	Температура тіла (аксиллярна), °С
<b>Група А (n = 90)</b>				
№1	140,40 ± 1,27	90,50 ± 0,95	83,28 ± 1,59	36,54 ± 0,05
№2	145,36 ± 1,27	95,46 ± 0,95	86,94 ± 1,49	36,55 ± 0,05
№3	148,05 ± 1,14	96,06 ± 0,78	86,40 ± 1,09	36,60 ± 0,04
№4	143,69 ± 1,13	88,54 ± 0,82	82,43 ± 1,24	36,61 ± 0,05
№5	136,10 ± 0,94	84,62 ± 0,87	77,65 ± 0,84	36,60 ± 0,05
№6	129,39 ± 1,10	83,84 ± 1,42	76,50 ± 0,72	36,59 ± 0,04
№7	125,73 ± 1,49	82,14 ± 1,29	74,32 ± 0,68	36,58 ± 0,04

Візити	Середні значення вітальних показників за візитами ( $M \pm m$ ), одиниці вимірювання			
	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв.	Температура тіла (аксіярна), °С
	Група Б (n = 90)			
№1	139,12 ± 1,56	90,10 ± 1,31	85,35 ± 1,18	36,56 ± 0,05
№2	147,62 ± 1,17	98,03 ± 0,86*	88,60 ± 1,15	36,58 ± 0,05
№3	150,54 ± 1,11	99,18 ± 0,71*	90,68 ± 1,05*	36,63 ± 0,05
№4	151,30 ± 1,17**	98,54 ± 1,07**	90,22 ± 1,10**	36,65 ± 0,04
№5	146,20 ± 1,56**	95,41 ± 1,27**	85,68 ± 1,07**	36,65 ± 0,05
№6	142,44 ± 2,05**	90,92 ± 1,19**	84,69 ± 0,94**	36,64 ± 0,04
№7	136,61 ± 1,99**	86,86 ± 1,97*	80,69 ± 0,82**	36,62 ± 0,05

Примітки. Тут і далі: \* — відмінність від показників групи А достовірна ( $p < 0,05$ ); \*\* — відмінність від показників групи А достовірна ( $p < 0,01$ )

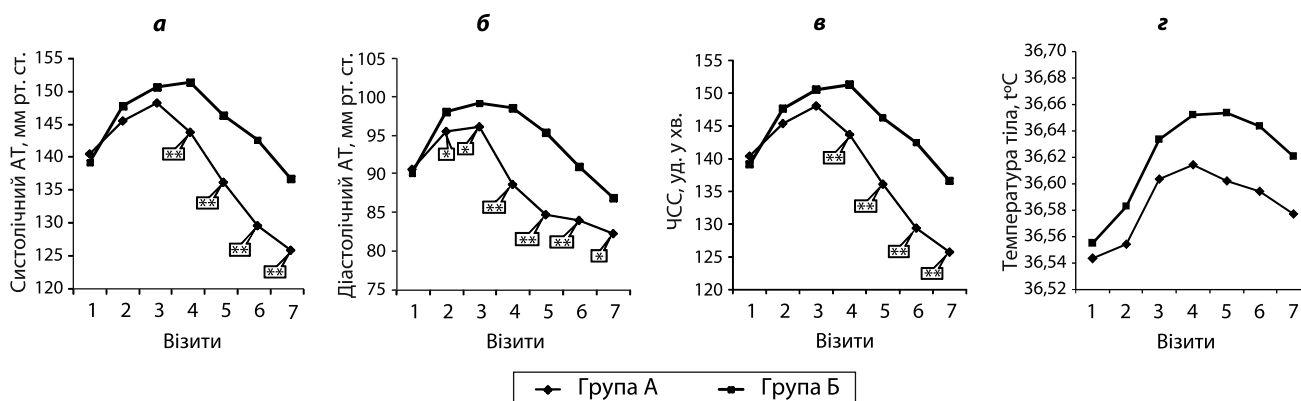


Рис. 1. Динаміка усереднених величин систолічного (а) та діастолічного артеріального тиску (б), а також частоти серцевих скорочень (в) та температури тіла (г) протягом детоксикації

Не складно помітити, що зміни всіх згаданих фізіологічних параметрів мають однотипний характер. Спочатку (з 1-го по 3-й візит) спостерігається їхнє підвищення, потім (з 4-го по 7-й візит) — зниження. Звертає на себе увагу та обставина, що на етапі усунення синдрому відміни алкоголю у пацієнтів, які одержували стандартну терапію разом з цитофлавіном (група А), нормалізація показників гемодинаміки наставала істотно ( $p < 0,05$ ) раніше, ніж у пацієнтів, що одержували лише стандартну терапію (група Б). В результаті з 3-го по 7-й візити (2—10 день з моменту початку терапевтичної програми) показники гемодинаміки (ЧСС, систолічний та діастолічний АТ) виявилися в групі А вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчими, ніж в групі Б (див. рис. 1, а—в). Що стосується температури тіла, то за цим параметром достовірних відмінностей між групами порівняння не спостерігалось.

З наведених даних випливає, що цитофлавін, на етапі детоксикації, істотно зменшує силу гомеостатичного стресу, пов'язаного з переходом від систематичної алкоголізації до тверезості, що проявляється прискореною нормалізацією показників гемодинаміки.

Динаміка усереднених результатів скринінг-тесту CIWA-Ar протягом детоксикації у хворих в групах порівняння наведена в табл. 2 та на рисунках 2 та 3.

Добре помітно, що різні прояви синдрому відміни алкоголю, що враховуються скринінг-тестом CIWA-Ar (нудота й/або блювота, тактильні, зорові та слухові розлади, тремор, пароксизмальний піт, тривога, головний біль й/або відчуття важкості в голові, дезорієнтація, потьмарення свідомості), досягають максимального ступеня виразності на момент візиту № 4 (3-й день припинення алкогольної інтоксикації), а потім починають зменшуватися.

При цьому у хворих групи А редукція деяких симптомів синдрому відміни алкоголю наставала швидше, ніж у хворих групи Б, що відбивалося (див. табл. 2, рис. 2, 3) у достовірно ( $p < 0,05$ ) менших ступенях виразності: нудоти або блювоти (візит № 4), тремору (візити №№ 4—6), пароксизмального поту (візити №№ 4—6), відчуття важкості у голові або головного болю (візити №№ 4—6) і, як наслідок, — меншої виразності важкості синдрому відміни алкоголю у цілому (візити №№ 4—6).

Динаміка результатів скрининг-тесту CIWA-Ar протягом детоксикації

Симптоми синдрому відміни алкоголю	Середній ступінь виразності симптому за візитами ( $M \pm m$ ), балів			
	1-й візит (1-й день)	4-й візит (3-й день)	6-й візит (5-й день)	7-й візит (10-й день)
<b>Група А (n = 90)</b>				
Нудота або блювота	0,32 ± 0,05	0,84 ± 0,13	0,44 ± 0,08	0,00 ± 0,00
Тактильні розлади	0,42 ± 0,05	1,48 ± 0,13	0,89 ± 0,09	0,00 ± 0,00
Зорові розлади	2,09 ± 0,09	2,84 ± 0,08	2,38 ± 0,09	0,35 ± 0,05
Слухові розлади	2,21 ± 0,09	2,69 ± 0,09	2,47 ± 0,09	0,35 ± 0,05
Тремор	3,13 ± 0,06	3,76 ± 0,13	2,67 ± 0,13	0,39 ± 0,05
Пароксизмальний піт	2,76 ± 0,13	2,84 ± 0,10	1,81 ± 0,10	0,63 ± 0,05
Тривога	2,86 ± 0,12	3,49 ± 0,12	2,58 ± 0,08	1,38 ± 0,05
Розлади орієнтації та свідомості	0,07 ± 0,03	0,34 ± 0,05	0,11 ± 0,03	0,00 ± 0,00
Головний біль, важкість у голові	0,21 ± 0,04	0,38 ± 0,08	0,11 ± 0,03	0,30 ± 0,05
Збудження	0,35 ± 0,05	0,65 ± 0,10	0,44 ± 0,05	0,23 ± 0,05
Разом	14,40 ± 0,34	19,33 ± 0,50	13,90 ± 0,45	3,63 ± 0,10
<b>Група Б (n = 90)</b>				
Нудота або блювота	0,29 ± 0,05	1,20 ± 0,13	0,69 ± 0,12	0,00 ± 0,00
Тактильні розлади	0,33 ± 0,05	1,41 ± 0,13	1,01 ± 0,10	0,00 ± 0,00
Зорові розлади	2,08 ± 0,08	2,72 ± 0,08	2,30 ± 0,07	0,37 ± 0,05
Слухові розлади	1,96 ± 0,11	2,68 ± 0,08	2,28 ± 0,06	0,37 ± 0,04
Тремор	3,04 ± 0,05	4,52 ± 0,12**	3,43 ± 0,12**	0,48 ± 0,06
Пароксизмальний піт	2,54 ± 0,11	3,50 ± 0,10**	2,43 ± 0,10**	0,49 ± 0,06
Тривога	2,72 ± 0,10	4,24 ± 0,10**	2,95 ± 0,08**	1,24 ± 0,06
Розлади орієнтації та свідомості	0,13 ± 0,03	0,41 ± 0,05	0,18 ± 0,05	0,00 ± 0,00
Головний біль, важкість у голові	0,26 ± 0,05	0,44 ± 0,11	0,23 ± 0,07	0,38 ± 0,05
Збудження	0,43 ± 0,05	0,66 ± 0,09	0,78 ± 0,08**	0,31 ± 0,05
Разом	13,77 ± 0,28	21,78 ± 0,51**	16,27 ± 0,53**	3,65 ± 0,09

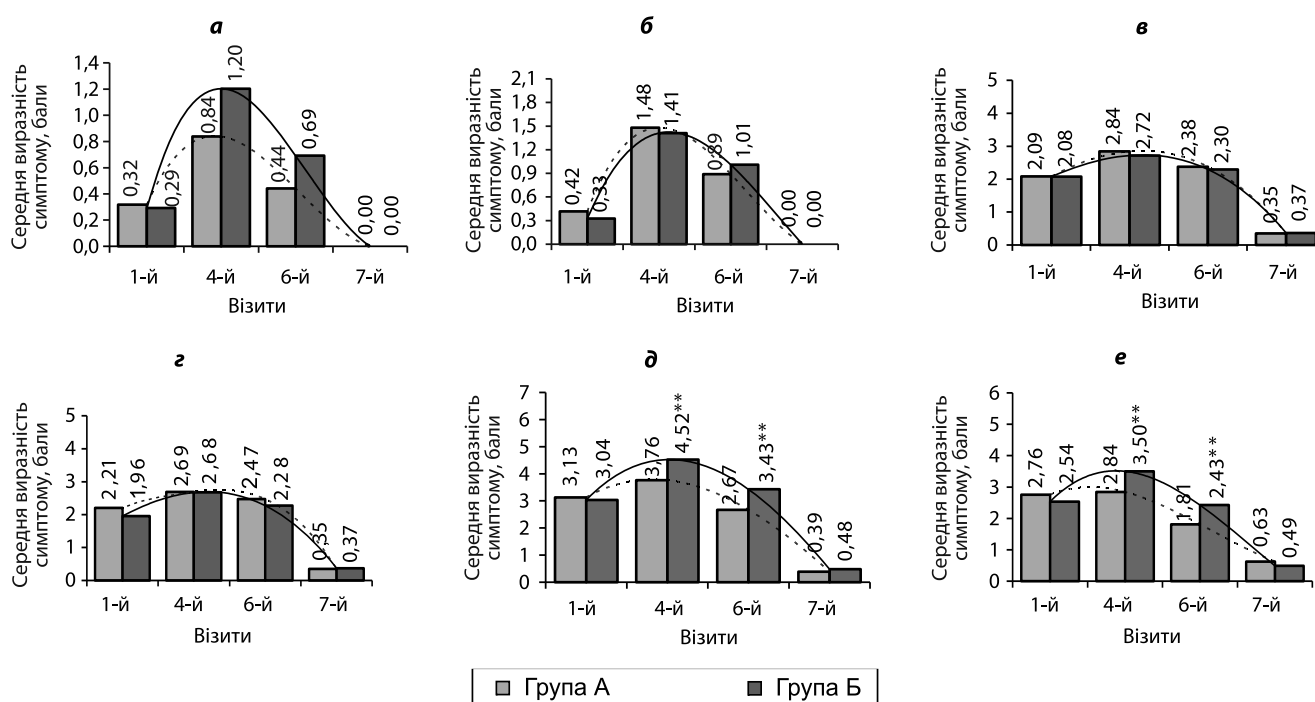


Рис. 2. Динаміка усередненої виразності симптомів синдрому відміни алкоголю в групах порівняння: нудоти та блювоти (а); тактильних розладів (б); зорових розладів (в); слухових розладів (г); тремору (д) та пароксизмального поту (е)

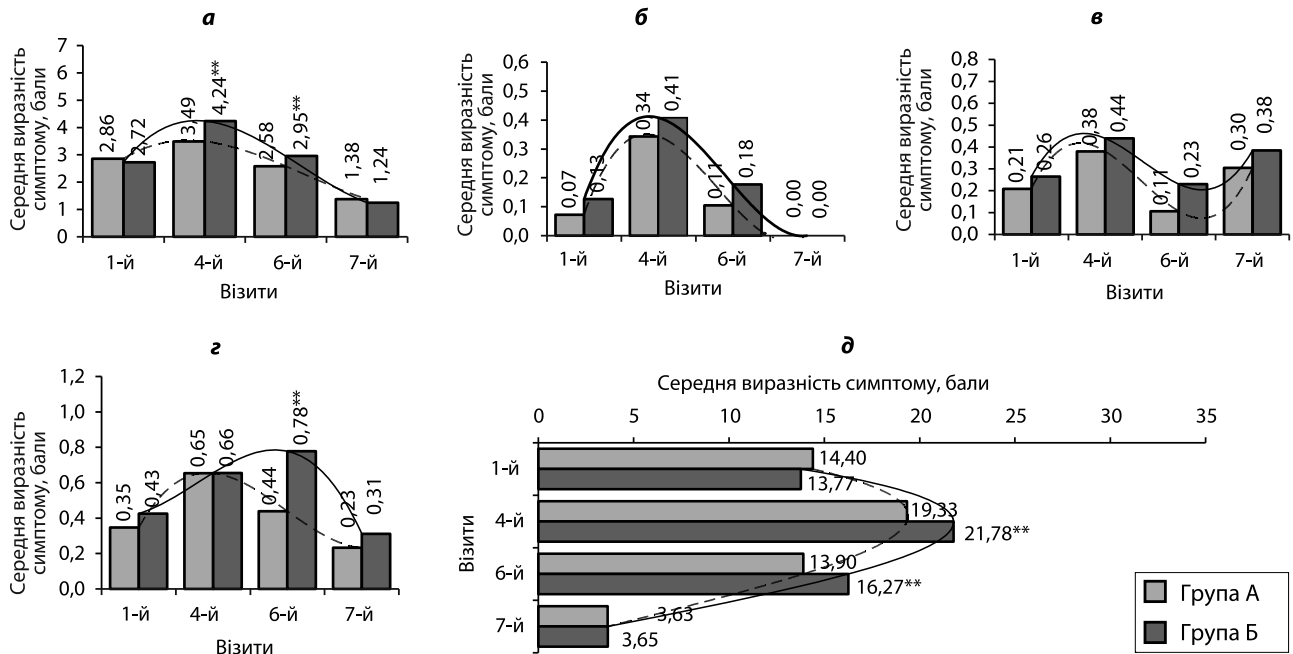


Рис. 3. Динаміка усередненої виразності симптомів синдрому відміни алкоголю в групах порівняння: тривоги (а); розладів орієнтації та потьмарення свідомості (б); головного болю та важкості у голові (в); збудження (г) та виразності симптомів синдрому відміни алкоголю у цілому (д)

Оскільки на етапі усунення синдрому відміни алкоголю група А відрізнялася від групи Б лише тим, що в ній, окрім стандартної терапії, застосовували цитофлавін, то прискорену редукцію згаданих вище симптомів і СВА у цілому слід вважати обумовленими дією саме цього препарату.

За динамікою усередненої виразності патологічного потягу до алкоголю, його компонентів та їхніх

складових у обстежених хворих в різних групах порівняння протягом детоксикації, оцінених за допомогою глосарія Чередниченка — Альтшулера (табл. 3, рис. 4—7) помітно, що протягом 10 днів детоксикації у осіб з резистентною до терапії АЗ в обох групах порівняння інтенсивність ППА істотно знизилася, що пояснюється усуненням найбільш суб'єктивно тяжких проявів синдрому відміни алкоголю.

Таблиця 3

Динаміка усередненої виразності патологічного потягу до алкоголю, його компонентів та їхніх складових протягом детоксикації

Компоненти ППА та їхні складові		Середні величини компонентів ППА та їхніх складових ( $M \pm m$ ), бали			
		Група А (n = 90)		Група Б (n = 90)	
		1-й візит (1-й день)	7-й візит (10-й день)	1-й візит (1-й день)	7-й візит (10-й день)
Афективний	Субдепресія	1,37 ± 0,08	1,35 ± 0,08	1,34 ± 0,09	1,23 ± 0,09
	Тривога	1,75 ± 0,13	1,34 ± 0,11	1,85 ± 0,13	1,42 ± 0,10
	Емоційна лабільність	0,78 ± 0,08	0,81 ± 0,08	0,90 ± 0,10	0,88 ± 0,11
	Дисфорія	0,86 ± 0,11	0,64 ± 0,08	0,94 ± 0,12	0,76 ± 0,08
	У цілому	4,76 ± 0,23	4,15 ± 0,20	5,03 ± 0,23	4,30 ± 0,18
Вегетативний	Сновидіння	1,11 ± 0,16	0,50 ± 0,08	1,16 ± 0,15	0,75 ± 0,07*
	Мімічні реакції	0,92 ± 0,05	0,51 ± 0,08	0,97 ± 0,04	0,75 ± 0,07*
	Зміни апетиту	1,03 ± 0,12	0,36 ± 0,08	1,23 ± 0,12	0,76 ± 0,10**
	У цілому	3,06 ± 0,18	1,38 ± 0,13	3,36 ± 0,20	2,25 ± 0,14**
Ідеаторний	Відношення до алкоголю	1,82 ± 0,09	1,33 ± 0,08	1,82 ± 0,08	1,30 ± 0,08
	Відношення до лікування	1,06 ± 0,12	0,85 ± 0,09	1,00 ± 0,12	0,70 ± 0,08
	У цілому	2,88 ± 0,18	2,17 ± 0,13	2,82 ± 0,17	2,00 ± 0,11
Поведінковий компонент		0,97 ± 0,11	0,83 ± 0,08	0,82 ± 0,10	0,74 ± 0,08
ППА у цілому		11,67 ± 0,40	8,52 ± 0,29	12,04 ± 0,38	9,29 ± 0,26

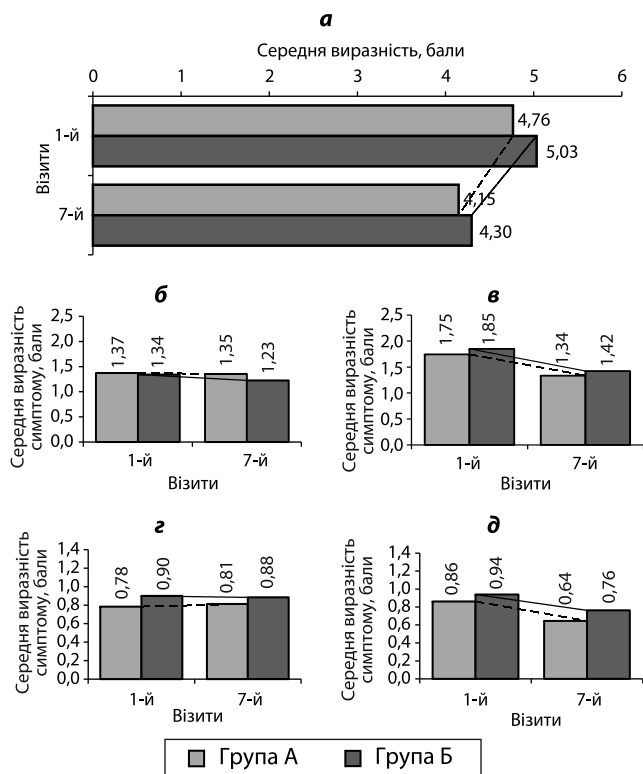


Рис. 4. Динаміка усередненої виразності афективного компонента патологічного потягу до алкоголю (а) та його складових в групах порівняння: субдепресії (б); тривоги (в); емоційної лабільності (г) та дисфорії (д) протягом детоксикації

Разом зі спільними рисами в характері редукції ППА, між групами порівняння були виявлені достовірні відмінності. Так, при покомпонентному порівняльному аналізі було встановлено, що в групі А виразність всіх складових вегетативного компонента ППА (розладів апетиту, сновидінь, мімічних реакцій) на 10-й день лікування виявилася достовірно ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж у групі Б (табл. 3 та рис. 5).

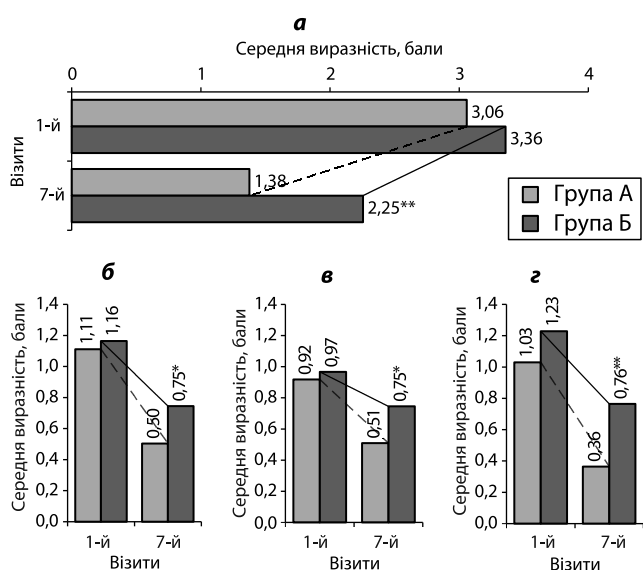


Рис. 5. Динаміка усередненої виразності вегетативного компонента патологічного потягу до алкоголю (а) та його складових в групах порівняння: сновидіння (б); мімічні реакції (в) та зміни апетиту (г) протягом детоксикації

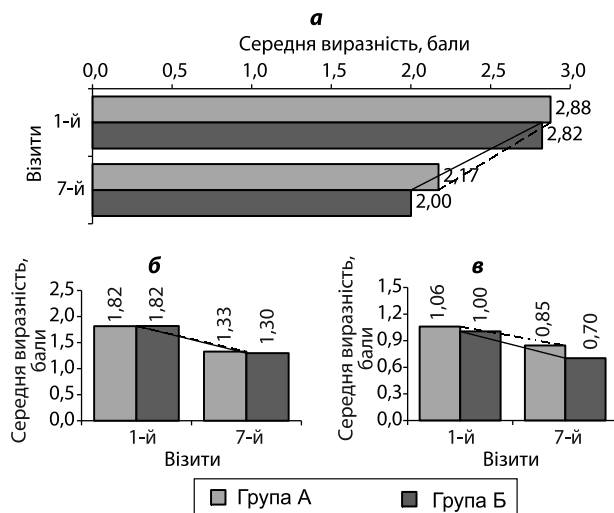


Рис. 6. Динаміка усередненої виразності ідеаторного компонента патологічного потягу до алкоголю (а) та його складових в групах порівняння: ставлення до алкоголю (б) та ставлення до лікування (в) протягом детоксикації

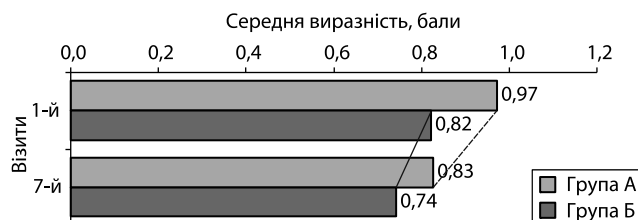


Рис. 7. Динаміка усередненої виразності поведінкового компонента патологічного потягу до алкоголю в групах порівняння протягом детоксикації

Оскільки група А відрізнялася від групи Б тільки тим, що в ній крім стандартної терапії застосовували цитофлавін, то і ці відмінності слід вважати результатом дії даного препарату.

Динаміку кількості осіб, що мали алкогольні ексцеси протягом детоксикації (за даними позитивних результатів алкотестів), наведено на рисунку 8.

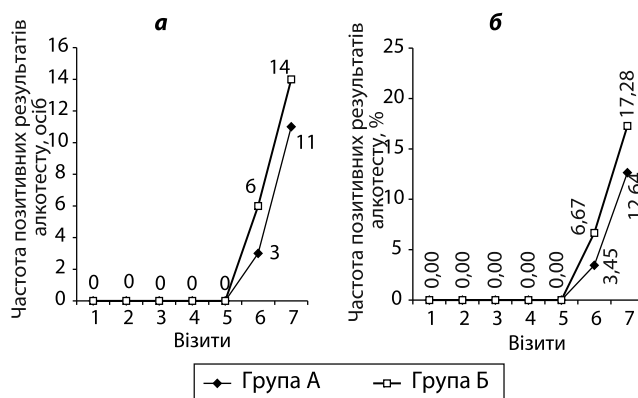


Рис. 8. Динаміка кількості осіб, що мали алкогольні ексцеси протягом детоксикації, за даними позитивних результатів алкотестів, в абсолютних (а) та відносних (б) величинах (при обчисленні відносних величин урахувували зниження чисельності груп протягом лікування)

Як можна бачити, перші алкогольні ексцеси почалися наприкінці детоксикації, тобто ще у госпітальних умовах (візит № 6 або 5-й день із моменту початку лікування). При цьому частота алкогольних ексцесів у групі Б була трохи вищою, ніж в групі А, що, можливо, пояснюється здатністю цитофлавіну пригнічувати вегетативний компонент ППА. Втім, зазначені вище відмінності між групами порівняння в частоті алкогольних ексцесів не були статистично значущими, тому це припущення вимагає подальших досліджень і порівнянь [2].

В результаті досліджень показано, що в осіб з резистентною до терапії алкогольною залежністю цитофлавін прискорює зворотний розвиток таких проявів синдрому відміни алкоголю як артеріальна гіпертензія, тахікардія, нудота, блювота, тремор, потовиділення, відчуття важкості й болю в голові. При цьому достовірно знижується інтегральний показник важкості синдрому відміни алкоголю за шкалою CIWA-Ar (на 5-й день детоксикації, він становив  $13,90 \pm 0,45$  бали, проти  $16,27 \pm 0,53$  бали в групі Б, де використовували лише стандартну терапію, або на 17,05 % менше; при  $p < 0,01$ ).

Доведено, що в осіб з резистентною до терапії алкогольною залежністю цитофлавін сприяє редукції патологічного потягу до алкоголю (оціненого за допомогою глосарія Чередниченка — Альтшулера) за рахунок достовірного зниження інтенсивності вегетативного компонента ППА (на 10-й день детоксикації показник вегетативного компонента ППА становив  $1,38 \pm 0,13$  бали, проти  $2,25 \pm 0,14$  бали в групі Б, де використовували лише стандартну терапію, або на 63,04 % менше; при  $p < 0,01$ ).

**К. А. Артемчук**

*ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України» (г. Харків)*

**Динамика редукции синдрома отмены алкоголя под влиянием цитофлавина у лиц с резистентной к терапии алкогольной зависимостью**

Приведены результаты исследования обратного развития разных проявлений синдрома отмены алкоголя в группах сравнения: больные алкогольной зависимостью, которые получали цитофлаavin (группа А) или не получали его (группа Б). Так, под действием цитофлавина (группа А) существенно раньше и интенсивнее происходила нормализация показателей гемодинамики, редукция ведущих симптомов синдрома отмены алкоголя и патологического влечения к его употреблению.

*Ключевые слова:* алкогольная зависимость, терапевтически-резистентные формы, цитофлаavin, редукция синдрома отмены алкоголя.

**Список літератури**

1. Артемчук А. Ф. Теоретические и прикладные аспекты коморбидности алкогольной болезни / А. Ф. Артемчук, К. А. Артемчук // Довженківські читання: Актуальні питання соціальної і клінічної наркології. — Харків: Пляда, 2008. — С. 194—201.
2. Артемчук К. А. Цитофлаavin в комплексном лечении алкогольной зависимости / К. А. Артемчук // Довженківські читання: Реалістичні цілі лікування та якість життя хворих наркологічного профілю. — Харків: Пляда, 2010. — С. 16—17.
3. Артемчук К. А. Патоморфоз резистентной до терапии зависимости от алкоголя внаслідок тривалого лікування інгібіторами ацетальдегіддегідрогенази / К. А. Артемчук // Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Харків, 10—12 жовтня 2012 р.) — С. 24—25.
4. Цитофлаavin в детоксикации больных, зависимых от алкоголя / [Минко А. И., Линский И. В., Кузьминов В. Н. и др.] // Новости медицины и фармакологии. — 2010. — № 5 (311). — С. 10—20.
5. Наркология / [Фридман Л. С., Флеминг Н. Ф., Робертс Д. Г., Хайман С. Е.] : пер. с англ. — М.: Изд-во «Бином»; СПб.: Изд-во «Невский диалект», 1998. — 320 с.
6. Чередниченко Н. В. Количественная оценка структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом / Н. В. Чередниченко, В. Б. Альтшулер // Вопросы наркологии. — 1992. — № 3—4, С.14—17.
7. AUDIT — The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care. Second Edition / [T. F. Babor, J. C. Higgins-Biddle, J. B. Saunders et al.]. — World Health Organization. Department of Mental Health and Substance Dependence, 2001.
8. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar) / [Sullivan J. T., Sykora K., Schneiderman J. et al.] // British Journal of Addiction. — 1989 Nov; 84 (11): 1353—7.

*Надійшла до редакції 18.03.2013 р.*

**К. А. Artemchuk**

*State Institute "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine" (Kharkiv)*

**Dynamic of reduction of the alcohol withdrawal syndrome under the influence of cytoflavin at persons with resistant alcohol dependence to the treatment**

the results of studying the reverse development of the different manifestations of the alcohol withdrawal syndrome in the compared groups are shown: alcohol dependence patients, who received cytoflavin (group A) or didn't receive it (group B). Thus, under the action of cytoflavin (group A) the normalization of circulatory dynamics, reduction of the leading alcohol withdrawal symptoms and pathological attraction to alcohol developed much earlier and more actively.

*Key words:* alcohol dependence, therapeutically-resistant forms, cytoflavin, reduction of the alcohol syndrome.