

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: yubykov@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. *Обзорение 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: yubykov@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 выделения 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 ($6,70 \pm 1,84$ 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 адъювантное применение метадоксила приводит к более быстрому снижению уровней 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 (проявление 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 B₆ (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 B₆ 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 B₆, 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 противосудорожный 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., Курашев 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, Kurashovich 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., Баширин В.А., Епифанцев А.В., Куценко В.П., Селиверстов П.В. Возможности 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. Meditsinskij 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 AY, 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, posvyaschennaya 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, Dzhenili 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 AYU, Usenko KYU, Zemskova NA. Medical, social and economic consequences of alcohol abuse in Russia. Narkologiya. 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. Tsivinskiy 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-pyridolidon-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-Guash 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. Shpilenya 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