

Эффективность препарата Гепа-Мерц в комплексной терапии алкогольного делирия

Остапенко Ю.Н.¹, Ливанов А.С.², Иванов В.Б.³, Алехнович А.В.³

¹Информационно-консультативный токсикологический Центр Минздрава России

²ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова, г. Москва

³Кафедра Военной токсикологии и медицинской защиты Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, г. Москва

Резюме. Алкогольный делирий (*delirium tremens*) является самым частым видом алкогольных психозов и развивается, как правило, в первые трое суток после прекращения употребления алкоголя у лиц, страдающих II - III стадией алкоголизма. Ведущим патогенетическим фактором алкогольных делириев является нарушение обменных и нейровегетативных процессов, а также повреждение печени. Следствием неполноценной работы органа является увеличение содержания в циркулирующей крови аммиака (гипераммониемия). Аммиак, в свою очередь признают одним из основных эндогенных нейротоксинов, увеличение содержания которого ведет к развитию печеночной энцефалопатии. Гипоаммониемическое действие препарата Гепа-Мерц, в состав которого входят L-орнитин и L-аспартат, связано со стимуляцией карбамоил-фосфатсинтетазы - ведущего фермента синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах (L-орнитин), а также стимуляцией глутаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге (L-аспартат). Включение препарата Гепа-Мерц в комплекс лечебных мероприятий при острых делириозных расстройствах является патогенетически оправданным и сочетается с более быстрым восстановлением когнитивных функций центральной нервной системы, а именно памяти, внимания, ориентации в пространстве, времени и личности. Также более быстрыми темпами нормализуются биохимические показатели крови.

Ключевые слова: алкогольный делирий, гипераммониемия, Гепа-Мерц

Актуальность исследования

Алкогольный делирий (*delirium tremens*) является самым частым видом алкогольных

психозов и развивается, как правило, в первые трое суток после прекращения употребления алкоголя у лиц, страдающих II-III стадией алкоголизма [6]. Ведущим патогенетическим фактором алкогольных делириев является нарушение обменных и нейровегетативных процессов, а также повреждение печени. Гепатотоксичность этанола имеет специфические и неспецифические механизмы реализации. Следствием неполноценной работы органа является увеличение содержания в циркулирующей крови аммиака - гипераммониемия. Аммиак в неионизированной форме (1-3% от общего количества аммиака) проникает через гематоэнцефалический барьер. Под его влиянием увеличивается транспорт ароматических аминокислот в головной мозг и усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и серотонина. Аммиак признают одним из основных эндогенных нейротоксинов. В физиологических условиях аммиак утилизируется с участием орнитина и аспартата [1, 4, 5].

Остапенко Юрий Николаевич - канд. мед. наук, доцент, начальник информационно-консультативный токсикологический Центра Минздрава России, главный внештатный токсиколог Минздравсоцразвития РФ;

Ливанов Александр Сергеевич - канд. мед. наук, руководитель отделения токсикологии ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова;

Иванов Вячеслав Борисович - докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой Военной токсикологии и медицинской защиты Государственного института усовершенствования врачей МО РФ;

Алехнович Александр Владимирович - канд. мед. наук, доцент кафедры Военной токсикологии и медицинской защиты Государственного института усовершенствования врачей МО РФ

Таблица 1. Распределение пациентов по численности, возрасту и тяжести состояния

Критерий оценки	Группы	
	Основная	Контрольная
Численность	26	22
Средний возраст, лет	41,3±3,1	40,2±2,9
Концентрация алкоголя (ммоль/л):		
- в крови	3,2±0,2	3,0±0,3
- в моче	2,9±0,4	2,4±0,6
Длительность хронического алкоголизма, лет	7,5±2,5	6,9±3,5
Длительность запоя перед настоящей госпитализацией, сут.	9,7±2,0	8,5±1,5
Срок развития «классического» делирия, сут.	2,5±0,5	2,0±1,0

Гипоаммониемическое действие препарата Гепа-Мерц, в состав которого входят L-орнитин и L-аспарат, связано со стимуляцией карбамоилфосфатсинтетазы - ведущего фермента синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах (L-орнитин), а также стимуляцией глутаминсинтетазы в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге (L-аспарат). Кроме того, L-орнитин и L-аспарат сами являются субстратами, участвующими в синтезе мочевины [1, 4, 5]. Данное обстоятельство послужило основанием для включения препарата Гепа-Мерц в комплексную терапию острых делириозных расстройств.

Материалы и методы

Для оценки эффективности препарата был проведен анализ результатов лечения двух групп больных. В контрольную группу, получавшую общепринятую терапию, было включено 22 пациента. Основную группу, получавшую дополнительно Гепа-Мерц по 10 мл внутривенно в течение 5 суток, составили 26 человек.

Из данных, представленных в Табл. 1, следует, что группы полностью сопоставимы по численности, возрасту и токсикологическим характеристикам.

Оценка тяжести состояния с регистрацией уровня сознания по шкале Глазго и рутинные лабораторно-инструментальные исследования, обязательные в отделении токсикологической реанимации, выполнялись ежедневно.

С целью изучения характера нарушений когнитивных функций и скорости их восстановления в ходе проводимого лечения, а также психологического благополучия пациентов по выходу из делирия и на момент выписки из стационара проводилось тестирование по бланковым методикам Галвестон, MMSE, Шульге, HADS. Полученные данные

обрабатывались на IBM-PC с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.5).

Результаты и обсуждение

Состояние всех пациентов на момент поступления в отделение токсикологической реанимации оценивалось как тяжелое. На фоне проводимого лечения в основной группе длительность делириозного расстройства сознания составила 3,9±1,2 суток, в контрольной 6,2±1,4, что на 59% больше ($p<0,05$). Кроме того, были выявлены некоторые особенности организации высшей нервной деятельности в сравниваемых группах (Табл. 2).

Установлено, что после восстановления сознания у пациентов основной группы показатель ориентации и амнезии (тест Галвестон) был на 40%, а к моменту выписки из стационара на 10,6% выше аналогичного показателя в контрольной группе. Мини-исследование умственного состояния (тест MMSE) для оценки памяти, внимания и ориентации больных показало, что по выходу из делирия суммарный балл оставался довольно низким в обеих группах, однако в основной превышал значение контрольной на 88,6% ($p<0,05$). К моменту выписки показатель основной группы превышал аналогичный в контроле на 83% ($p<0,05$). Изучение внимания в пробе Шульге также показало лучшие результаты в основной группе, где скорость счета была выше по сравнению с контролем после прекращения делирия на 24%, к моменту выписки на 65% ($p<0,05$). Изучение тревожности при помощи теста HADS позволило установить, что после выхода из делирия пациенты обеих групп находились в состоянии клинически выраженной тревоги. Следует отметить, что показатель основной группы был на 11,8% меньше аналогичного в контроле ($p<0,05$). К

Таблица 2. Когнитивные функции и психологическое благополучие

Показатель	Норма	Срок проведения исследования	Основная группа	Контрольная группа
Тест Галвестон, баллы	78-100	Восстановление сознания	68,8±3,2*	49,3±2,7
		Выписка из стационара	91,5±3,1*	82,7±2,4
Тест MMSE, баллы	28-30	Восстановление сознания	19,8±2,3*	10,5±2,5
		Выписка из стационара	27,3±1,9*	14,9±2,3
Проба Шульге, сек.	40-50	Восстановление сознания	113,4±8,2*	140,8±8,3
		Выписка из стационара	54,2±4,8*	89,6±7,4
Шкала HADS (тревожность), баллы	0-7	Восстановление сознания	14,4±1,5*	16,1±1,7
		Выписка из стационара	7,4±1,7*	13,3±2,0

Примечание: * различия достоверны при $p < 0,05$

Таблица 3. Биохимические показатели

Группа	АЛТ	АСТ	ЛДГ	Общий билирубин	Мочевина	Креатинин
Норма	5-30	10-30	210-420	3,4-22,2	2,5-8,3	53-106
Контроль:						
- 1 сутки	61,2±3,4	55,6±4,3	520±17	16,8±1,2	6,4±0,6	142±12
- 3 сутки	80,4±2,3	70,5±2,8	449±16	20,7±1,3	6,9±0,3	127±5
- 10 сутки	78,3±3,9	71,1±3,5	309±14	21,8±0,5	7,1±0,4	101±4
Гепа-Мерц:						
- 1 сутки	55,6±4,0	54,5±4,2	489±27	13,8±1,1	6,9±0,4	138±14
- 3 сутки	54,1±2,5*	51,2±3,4*	389±20*	16,9±2,0	7,2±0,5	117±3
- 10 сутки	47,8±3,3*	48,1±1,8*	247±12*	13,1±0,9*	7,8±0,3	96±2

Примечание: * различия достоверны при $p < 0,05$ между соответствующими значениями контрольной и основной групп

моменту выписки пациенты основной группы находились в состоянии субклинически выраженной тревоги, а в контрольной - оставались с клиническими признаками тревожного состояния. Сумма баллов между группами различалась на 80% ($p < 0,05$).

Таким образом, применение препарата Гепа-Мерц сочеталось с более быстрым восстановлением когнитивных функций центральной нервной системы у больных с алкогольным делирием.

Результаты определения некоторых биохимических показателей сыворотки крови представлены в таблице 3. В первые сутки пребывания больных в стационаре уровни АЛТ, АСТ, ЛДГ и креатинина превышали верхнюю границу нормы в 91,7% случаев. На третьи и десятые сутки госпитализации содержание АЛТ в основной группе оставалось выше верхней границы физиологической нормы, однако было достоверно ниже по сравнению с контролем

соответственно на 48% и 64% ($p < 0,05$). Значение АСТ в контрольной группе к третьим суткам превышало аналогичный показатель в основной группе на 37,7%, к десятым на 38% ($p < 0,05$).

Уровень ЛДГ к третьим суткам госпитализации в контроле оказался на 15,5%, а к десятым - на 80% выше аналогичного показателя в группе сравнения ($p < 0,05$). Количество билирубина не выходило за пределы нормальных величин на протяжении всего исследования в обеих группах. Вместе с тем, к десятым суткам госпитализации его количество в основной группе оказалось на 66% меньше по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Концентрация мочевины на протяжении всего исследования в обеих группах достоверных различий не имела. Обнаружена отчетливая тенденция к увеличению концентрации показателя у больных основной группы, тогда как в контрольной его значение оставался относительно стабильным. Уровни креатинина

в изучаемых группах на протяжении всего периода наблюдений достоверно не различались и имели тенденцию к снижению.

Применение препарата Гепа-Мерц у данной категории больных в нашем исследовании сочеталось с более быстрым уменьшением показателей цитолиза.

Заключение

Включение препарата Гепа-Мерц в комплекс лечебных мероприятий при острых

делириозных расстройствах является патогенетически оправданным и сочетается с более быстрым восстановлением когнитивных функций центральной нервной системы, а именно памяти, внимания, ориентации в пространстве, времени и личности. Также более быстрыми темпами нормализуются биохимические показатели крови. На основании полученных результатов считаем целесообразным использование препарата в лечении алкогольного делирия у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.

Литература

1. Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия, как основное проявление недостаточности функции печени. Материалы сателлитного симпозиума компании Мерц. Заболевания печени и печеночная энцефалопатия: 18 апреля 2004 г. М., 2004: 8.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. М.: 2000.
3. Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Ивницкий Ю.Ю. Токсикология спиртов: учебное пособие. СПб: Военно-медицинская академия. 2001.
4. Надинская М.Ю., Подымова С.Д. Лечение печеночной энцефалопатии препаратом Гепа-Мерц. Материалы сателлитного симпозиума компании Мерц, Заболевания печени и печеночная энцефалопатия: 18 апреля 2004 г. М., 2004: 12.
5. Спиридонова Э.А., Ульянова Я.С., Соколов Ю.В. Использование препаратов Гепа-Мерц в комплексной терапии фульминантных вирусных гепатитов. Материалы сателлитного симпозиума компании Мерц, Заболевания печени и печеночная энцефалопатия: 18 апреля 2004 г. М., 2004: 19.
6. Энтин Г.М. и соавт. Алкогольная и наркотическая зависимость. М.: Медпрактика-М, 2002: 77.