

# Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации

Лелевич С.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Lelevich S.V.

Grodno State Medical University, Belarus

## Metabolic correction of alcoholic intoxication

**Резюме.** В обзоре приводится информация о лекарственных препаратах, а также их композициях, используемых для коррекции метаболических нарушений при алкогольной интоксикации. Обсуждаются вопросы использования как отдельных аминокислот, так и их комплексов для лечения пациентов, страдающих алкоголизмом.

**Ключевые слова:** алкоголь, головной мозг, печень, аминокислоты.

Медицинские новости. – 2016. – №9. – С. 10–12.

**Summary.** Information on medicines, and also their compositions used for correction of metabolic violations at alcoholic intoxication is provided in the review. Questions of use both separate amino acids, and their complexes for treatment of the patients having alcoholism are discussed.

**Keywords:** alcohol, brain, liver, amino acids.

Meditsinskie novosti. – 2016. – №9. – С. 10–12.

Лечение и профилактика алкоголизма основывается на координации усилий широкого круга специалистов, обеспечивающих коррекцию многочисленных медико-биологических и психологических факторов, а также клинических симптомов [2, 4, 5, 9, 30, 32]. Одним из перспективных подходов в лечении и реабилитации пациентов с алкоголизмом является использование биологически активных соединений – естественных метаболитов организма человека. Их назначение позволяет, с одной стороны, ликвидировать эндогенный дефицит незаменимых факторов питания, с другой – получить фармакотерапевтический эффект после поступления подобных соединений в организм.

Одним из направлений в области разработок новых лекарственных средств, относящихся к препаратам метаболической терапии, является их создание на основе субстанций природного происхождения, для которых характерно практически полное отсутствие побочных эффектов, наличие высокого терапевтического индекса, возможность длительного приема, эффективная коррекция метаболического дисбаланса, а также модуляция действия других лекарственных соединений или предупреждение проявления их побочных эффектов [8, 10, 12, 35].

Метаболитные препараты – многочисленная группа разнообразных лекарственных средств, действие которых основано на нормализации метаболических процессов, нарушенных при патологических состояниях. Они

могут быть средством заместительной, регулирующей и модулирующей терапии, применяться с профилактической и лечебной целью. Среди них преобладают средства направленного действия (гепато-, нейро-, кардио- и иммунопротекторы), хотя их свойства как биологических регуляторов позволяют влиять на более широкий спектр гомеостатических механизмов, обеспечивая метаболическую адаптацию и восстановление нарушенных функций [1, 3, 14, 15, 39].

**Метаболитные препараты – многочисленная группа разнообразных лекарственных средств, действие которых основано на нормализации метаболических процессов, нарушенных при патологических состояниях**

Алкогольное поражение печени является наиболее типичным последствием хронической алкоголизации, проявляющимся чаще всего в форме алкогольного гепатозогепатита. Очевидно, что одним из основных требований, предъявляемым к препаратам, используемым для метаболической терапии алкогольной интоксикации, должно быть наличие гепатопротекторного компонента.

**Полиненасыщенный фосфатидилхолин** из бобов сои входит в состав известных гепатопротекторов «Эссенциале» и «Липостабил». Его введение обогащает мембраны гепатоцитов полиненасыщенными жирными кислотами, что увеличивает вязкость мембранных липидов. Основными механизмами действия этого фосфолипида считается стабилизация мембран и связывание свободных радикалов [30].

Среди природных антиоксидантов предлагается использовать **силимарин** – флавоноид растительного происхождения, обладающий выраженной способностью связывать свободные радикалы, а также оказывать иммуномодуляторный эффект. При экспериментальной хронической алкогольной интоксикации силимарин проявлял выраженное гепатопротекторное действие, подтвержденное морфологическими и биохимическими исследованиями. У пациентов при его применении улучшались функциональные

печеночные пробы, однако эффективность его при циррозе достаточно низкая [16, 38].

Для коррекции метаболических нарушений у пациентов с алкоголизмом и лечения алкогольного абстинентного синдрома применяются **пантотенат кальция** и **пантенол**. Использование предшественников коэнзима А (КоАШ) при алкогольной интоксикации предполагает интенсификацию биосинтеза кофермента с последующей оптимизацией утилизации накапливающегося ацетата. Одновременно нормализуется аминокислотный баланс в тканях, прежде всего в печени, что препятствует накоплению кетонных тел и стеатозу [18, 33].

Токсические эффекты этанола, как известно, обусловлены основным продуктом его метаболизма – ацетальдегидом.

Последний является высокоактивным в химическом отношении соединением, способным легко взаимодействовать со многими другими молекулами, в том числе белками, пептидами и аминокислотами [13, 41]. Поэтому одним из путей уменьшения токсического действия этанола на организм может быть использование веществ, способных прямо взаимодействовать со свободным ацетальдегидом и снижающих его уровень в крови, органах и тканях. Из природных соединений привлекают внимание некоторые аминокислоты, которые легко метаболизируются тканями организма и не являются для него чужеродными, такие как гистидин, лизин и цистеин. В частности, лизин повышал LD<sub>50</sub> у крыс и снижал продолжительность сна, вызванного алкоголем [17]. Другие аминокислоты – глицин и серин – не оказывают существенного влияния на величину LD<sub>50</sub>, однако препятствуют развитию снотворного эффекта этанола и укорачивают его продолжительность [24].

Важной предпосылкой для использования аминокислот в схемах метаболической терапии при алкоголизме является дисбаланс аминокислотного пула в крови и тканях на фоне длительного поступления этанола. Это связано с недостаточным поступлением с пищей, а также ухудшением всасывания незаменимых аминокислот, с одной стороны, и нарушением функции печени – с другой [25, 37, 44]. Алкогольная интоксикация сопровождается снижением уровня лизина и повышением содержания пролина в плазме крови. Снижение уровня лизина, по мнению авторов, может быть связано с тем, что данная аминокислота взаимодействует с ацетальдегидом, уровень которого повышается при алкоголизации. Увеличение содержания пролина косвенно свидетельствует о нарушении обмена белков стромы печени, что является одним из патогенетических механизмов развития цирроза этого органа. При полугодовой алкогольной интоксикации повышается суммарное количество аминокислот плазмы крови, но снижается соотношение разветвленные/ароматические аминокислоты [28]. У пациентов с алкогольным гепатитом в плазме крови снижен уровень метионина, тогда как содержание глицина, аланина, фенилаланина и аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ) значительно снижено [20].

В последнее время интерес исследователей вызывает таурин – условно незаменимая аминокислота, которая

не используется у млекопитающих для белкового синтеза, но имеет важное функциональное значение в составе простых пептидов и в свободном виде [13, 45]. На ЦНС таурин оказывает действие, подобное этанолу: он известен как положительный модулятор Cl<sup>-</sup>-каналов в составе ГАМК<sub>A</sub>-ергических и глицинергических рецепторов и отрицательный модулятор возбуждающих NMDA-рецепторов и Ca<sup>2+</sup>-каналов [21]. Таурин способен корригировать стимулирующий и мотивационные эффекты этанола дозозависимым образом [7]. Однократное введение этанола приводит к увеличению уровня таурина в нескольких отделах головного мозга [34]. Таурин и его производное акампросат (Ca-ацетилгомотаурин) способны снижать тягу к употреблению этанола у людей и экспериментальных животных [29]. На основании вышеизложенного таурин можно рассматри-

субклинической печеночной энцефалопатии. Его назначение пациентам с острым алкогольным гепатитом выявило более выраженную тенденцию к нормализации маркерных лабораторных показателей (АсАТ, АлАТ, билирубин) в сравнении со стандартной терапией.

**Триптофан**, будучи метаболическим предшественником серотонина, обладает снотворным и антидепрессивным эффектом. При хронической алкогольной интоксикации и ААС снижается активность центральной серотонинергической системы, в том числе и вследствие снижения доступности предшественника, в связи с чем представляется целесообразным использование триптофана с целью коррекции эффективных нарушений, связанных с алкоголизмом. В клинических условиях была показана способность триптофана повышать настроение и улучшать сон у пациентов с алкогольной зависимостью [22].

**Важной предпосылкой для использования аминокислот в схемах метаболической терапии при алкоголизме является дисбаланс аминокислотного пула в крови и тканях на фоне длительного поступления этанола**

вать как перспективное средство для лечения алкоголизма. У пациентов с алкогольной зависимостью, поступающих в стационар в состоянии алкогольного абстинентного синдрома (ААС) и получавших в дополнение к стандартной терапии таурин, уже к 7-м суткам снижались активность АлАТ, ГГТП, а также уровень билирубина в крови. Акампросат увеличивает период ремиссии у пациентов с алкоголизмом и применяется в качестве препарата противорецидивной профилактики алкогольной зависимости [36].

Структурный аналог ГАМК – **габепентин** – снижает поведенческие признаки алкогольной зависимости и проявления ААС, уменьшает тягу к алкоголю [26]. Другой аналог ГАМК – **баклофен** – применяется для купирования ААС, а также в качестве средства противорецидивной профилактики [27]. Эти препараты в отличие от бензодиазепинов не обладают побочными эффектами и не имеют аддитивного потенциала. Производное ГАМК – **гаммагидроксимасляная кислота** – является эффективным средством купирования ААС [43].

Для лечения печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии алкогольной этиологии применяется препарат **«Гепатил»** – соль орнитина и аспарагиновой кислоты [23]. Показана клиническая эффективность данного препарата при

Для метаболической коррекции хронической алкогольной интоксикации и ее проявлений можно использовать композиции аминокислот (с разным количеством компонентов), способных направленно изменять соотношение метаболических потоков в организме, если они содержат аминокислоты в иных соотношениях, чем характерные для тканей в норме и при патологии. С целью компенсации белковой недостаточности и нормализации функции печени у пациентов с алкогольной зависимостью используется препарат **«Полиамин»** [31]. Он представляет собой смесь, состоящую из 13 аминокислот и в силу высокого содержания лизина и гистидина усиливает биосинтез белка в организме. Его назначение пациентам с ААС средней тяжести приводило к более быстрой нормализации клинических и биохимических показателей по сравнению со стандартной терапией.

Из препаратов гепатопротекторного действия используется **«Тавамин»**, состоящий из таурина, изолейцина, валина и лейцина. Терапевтический эффект данного препарата основан на участии его компонентов в реакциях глюконеогенеза и энергопродукции при сочетанном поражении печени и ЦНС [42], а также на гепатопротекторных и антиоксидантных свойствах таурина. «Тавамин» способствует более быстрой нормализации лабораторных показателей, а также показателей

аминокислотного пула в крови при остром алкогольном гепатите.

В связи с существующей теорией «ложных нейромедиаторов», раскрывающей патогенез поражения клеток мозга при развивающейся печеночной энцефалопатии, была постулирована целесообразность использования аминокислотных композиций, содержащих повышенные концентрации аминокислот с разветвленной углеводородной цепью [31, 42].

Формирующийся аминокислотный дисбаланс как в крови, так и в отдельных

ней в структурах мозга, включая систему биогенных аминов.

Как правило, основное внимание при разработке средств метаболической терапии уделяется относительно немногочисленной группе соединений: аминокислотам с разветвленной углеводородной цепью (валин, изолейцин, лейцин), а также глицину, таурину и триптофану. В дополнение к этой группе соединений часто используют катионы магния и цинка, а также отдельные витамины (тиамин, никотиновая кислота, производные пантотеновой кислоты) [6, 19].

**Анализ отдельных компонентов аминокислотного дисбаланса позволяет выделить его отдельные характеристики и оценить эффективность проводимой метаболической коррекции**

тканях характеризуется самыми разнообразными признаками. Так, соотношение АРУЦ/тирозин выше у пациентов с компенсированным и декомпенсированным алкогольным циррозом печени вследствие нарушения процессов гидроксилирования фенилаланина и снижения уровня тирозина [6, 19]. Развивающийся при хроническом потреблении алкоголя метаболический дисбаланс, важной характеристикой которого является спектр свободных аминокислот в плазме крови, чрезвычайно сложен для интерпретации. Очевидно, он отражает совокупность как системного хаоса, так и развивающейся энергетической недостаточности тканей. Анализ отдельных компонентов аминокислотного дисбаланса позволяет выделить его отдельные характеристики и оценить эффективность проводимой метаболической коррекции. Доказано, что экзогенное введение отдельных аминокислот или их композиций способно эффективно корригировать дисбаланс аминокислотного пула плазмы крови и тканей при хронической алкогольной интоксикации и синдроме отмены этанола [6]. В основе стратегии их использования лежит достижение нескольких основных целей:

- обеспечение клеток головного мозга и периферических тканей субстратами;
- коррекция нарушений путем модуляции метаболизма введением биологически активных соединений;
- воздействие на транспортные потоки через плазматические мембраны клеток и композицию фосфолипидного окружения рецепторов и транспортеров;
- влияние на соотношение тормозных и возбуждающих нейроактивных соедине-

Таким образом, в настоящее время спектр препаратов и их композиций, применяемых для коррекции метаболических нарушений при алкогольной интоксикации, достаточно широк. Вместе с тем, учитывая определенный дефицит данных о механизмах формирования этой патологии, разработка более эффективных средств коррекции алкогольной патологии должна проводиться с учетом результатов экспериментальных и клинических исследований, проводимых в этом направлении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буко В.У., Лукивская О.Я., Хоха А.М. Метаболические последствия алкогольной интоксикации – Минск, 2005. – 207 с.
2. Гамалея Н.Б. // Вопросы наркологии. – 2011. – №3. – С.79–103.
3. Дорошенко Е.М., Разводовский Ю.Е. // Эксперим. и клин. фармакол. – 2007. – Т.70, №5. – С.38–43.
4. Ерышев О.Ф., Аркадьев В.В., Эбонг К. // Наркология. – 2005. – №6. – С.16–19.
5. Иванец Н.Н. // Наркология. – 2013. – №1. – С.108–117.
6. Козловский А.В. и др. // Мед. новости – 2004. – №7. – С.27–34.
7. Козловский А.В. Характеристика фонда свободных аминокислот сыворотки крови в динамике алкогольного абстинентного синдрома: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Козловский. – М., 1993. – 17 с.
8. Лелевич В.В. и др. // Мед. новости. – 2001. – №2. – С.12–15.
9. Мискевич Д.А. и др. // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2007. – Т.143, №1. – С.4–51.
10. Нефедов Л.Ф. и др. // Весці АН Беларусі, сер. хім. навук. – 1997. – №2. – С.39–46.
11. Островский Ю.М., Сатановская В.И., Садовник М.Н. Биологический компонент в генезисе алкоголизма. – Минск, 1986. – 95 с.
12. Разводовский Ю.Е. // Наркология. – 2010. – №6. – С.88–96.

13. Разводовский Ю.Е. // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т.39, №8. – С.62–64.
14. Разводовский Ю.Е. и др. // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы науч.-практ. конф. / П.В. Гарелик и др. – Гродно, 2002. С.327–330.
15. Способ лечения больных алкоголизмом: Пат. 902354 СССР: МКИ А61К (1979) А.Г. Мойсеенко и др.; дата публ.: 23.10.1982.
16. Шейбак В.М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации. – Гродно, 1998. – 153 с.
17. Шейбак В.М. // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – №2. – С.103–107.
18. Шейбак В.М. // Вопросы мед. химии. – 1999. Т.45, №2. – С.97–104.
19. Шейбак М.П. // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. 2003. – №4. – С.25–27.
20. Addolorato J. et al. // Int. J. Clin. Pract. – 2006. Vol.60, N8. – P.1003–1008.
21. Asheyshik R. et al. // J. Stud. Alcohol Drugs. 1989. – Vol.50. – P.525–533.
22. Blackburn G.L. Amino acid metabolism and medical applications – London, 1983. – 520 p.
23. Blonde-Cynober F. // Clin. Nutr. – 1999. – Vol.18, N1. – P.5–13.
24. Dahchour A. // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2000. – Vol.65, N2. – P.345–350.
25. Danchour A. // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2003. Vol.23, N3. – P.171–178.
26. Dominicus D. et al. // Alcohol. Alcoholism – 1991. Vol.26, N5–6. – P.597–603.
27. Engelhardt E., Sorokin L. // Semin. Immunopathol. – 2009. – Vol.31. – P.497–511.
28. Erdman R., Jones M. The amino revolution. – New York, 1989. – 248 p.
29. Fadda F., Rossetti Z. // Prog. Neurobiol. – 1998. Vol.56. – P.385–431.
30. Ferenci P. et al. // J. Hepatol. – 1989. – N9. – P.105–113.
31. Hall W., Zador D. // Lancet. – 1997. – Vol.349, N9069. – P.1897–1900.
32. Han J. et al. // J. Ginseng. Res. – 2015. – Vol.39, N2. – P.105–115.
33. Hunt W. // Alcohol. – 1996. – Vol.13. – P.147–151.
34. Maddison J. // J. Jnt. Med. – 1992. – Vol.6, N6. – P.341–353.
35. Manzardo A. et al. // Drug Alcohol Depend. – 2015. – Vol.152. – P.257–263.
36. McBride W., Le A., Noronha A. // Alcoholism: Clin. Exp. Res. – 2002. – Vol.26, N2. – P.280–286.
37. Olive M. // Amino Acids. – 2002. – Vol.23, N4. – P.345–357.
38. Parés A. et al. // J. Hepatol. – 1998. – №28. – P.615–621.
39. Phillips M. et al. // M. J. Hepatol. – 2006. – Vol.44. – P.784–790.
40. Rojas M., Julio C. // Arch. Neurociens. – 2003. Vol.8, N3. – P.128–138.
41. Seitz H. et al. // Hepatobiliary Surg. Nutr. – 2015. Vol.4, N3. – P.147–151
42. Shilov V.[et al.] // Klin. Med. – 2013. – Vol. 91, N2. – P. 45–48.
43. Suzuki H. // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1998. Vol.22, suppl.2. – P.137–140.
44. Taranukhin V. et al. // J. Biomed. Sci. – 2010. Vol.17, suppl.1. – P.12.
45. Vengelienne V. et al. // Br. J. Pharmacol. – 2008. Vol.154, N2. – P.259–260.
46. Wu J. // J. Biomed. Sci. – 2001. – Vol.8. – P.96–100.

Поступила 15.02.2016 г.